Aus dem Institut für Mikrobiologie und
Infektionskrankheiten der Tiere
der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. A. Mayr

DIE MEDIKAMENTELLE STEIGERUNG DER UNSPEZIFISCHEN RESISTENZ

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der
Tierärztlichen Fakultät
der
Ludwig-Maximilians-Universität
München

von
Meenhard Herlyn
aus
Upleward

München 1972

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546015_0087

Aus dem Institut für Mikrobiologie und
Infektionskrankheiten der Tiere
der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. A. Mayr

DIE MEDIKAMENTELLE STEIGERUNG DER UNSPEZIFISCHEN RESISTENZ

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der
Tierärztlichen Fakultät
der
Ludwig-Maximilians-Universität
München

von
Meenhard Herlyn
aus
Upleward

München 1972

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen
Fakultät der Universität München

Dekan: Professor Dr. J. Boessneck
Referent: Professor Dr. Dr. h. c. A. Mayr
Korreferent: Professor Dr. A. Schmid

Tag der Promotion: 14. Juli 1972

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1.Einleitung	1
2.Literatur	2
2.1.Begriffsbestimmungen	2
2.2.Mechanismen der unspezifischen Resistenz	3
2.2.1.Allgemeine Resistenzfaktoren	3
2.2.2.Zelluläre Mechanismen der unspezifischen Resistenz	4
2.2.3.Humorale Mechanismen der unspezifischen Resistenz	8
2.3.Die experimentelle Steigerung der unspezifischen Resistenz	10
2.3.1.Historische Entwicklung bis 1890	10
2.3.1.Entwicklung von 1890 bis 1940	11
2.3.2.1.Resistenzsteigernde Substanzen	13
2.3.2.1.1.Blut und Blutbestandteile	14
2.3.2.1.2.Organextrakte	15
2.3.2.1.3.Proteine und Proteinspaltprodukte	17
2.3.2.1.4.Lipide	20
2.3.2.1.5.Kohlenhydrate	22
2.3.2.1.6.Hypo-,iso- und hypertonische Lösungen	23
2.3.2.1.7.Farbstoffe	24
2.3.2.1.8.Anorganische Substanzen	25
2.3.2.1.9.Verschiedene	27
2.3.3.Entwicklung seit 1940	32
2.3.3.1.Resistenzsteigernde Substanzen	33
2.3.3.1.1.Extrakte von Säugetieren und Vögeln	33
2.3.3.1.2.Pflanzenextrakte	34
2.3.3.1.3.Bakterien und Bakterienextrakte	39
2.3.3.1.4.Hormone	42
2.3.3.1.5.Proteine	45

Seite

2.3.3.1.6.Lipide 47
2.3.3.1.7.Kohlenhydrate 50
2.3.3.1.8.Anorganische Substanzen 54
2.3.3.1.9.Verschiedene 56
3.Eigene Untersuchungen 57
3.1.Material 57
3.1.1.Versuchstiere 57
3.1.2.Bakteriensuspensionen 57
3.1.3.Zusammensetzung der verwendeten Lösungen 58
3.1.4.Untersuchte Substanzen 58
3.1.4.1.Pflanzenextrakte 58
3.1.4.1.1.Extrakte aus Flores Arnicae cum cal. totum DAB 7 58
3.1.4.1.2.Extrakte aus Holunderbeeren 62
3.1.4.1.3.Extrakt aus Mate 62
3.1.4.1.4.Sonstige Extrakte aus Pflanzen 63
3.1.4.2.Kohlenhydrate 63
3.1.4.3.Organextrakte aus Protein 64
3.1.4.4.Lipide 64
3.1.4.5.Verschiedene 64
3.2.Methodik 65
3.2.1.Phagozytosetestverfahen 65
3.2.1.1.Versuche an Albinomäusen 65
3.2.1.2.Versuche an Hühnern 66
3.2.1.3.Versuche an Großtieren 66
3.2.2.Infektionsversuche an Albinomäusen 67
3.2.2.1.Testinfektion mit Erysipelothrix insidiosa 67
3.2.2.2.Testinfektion mit Listeria monocytogenes 68
3.2.2.3.Testinfektion mit Salmonella typhimurium 68
3.2.3.Toxizitätsuntersuchungen 68

	Seite
3.3.Ergebnisse	69
3.3.1.Ergebnisse der Tests auf Phagozytose-aktivität bei Mäusen	69
3.3.1.1.Arnikaextrakte	69
3.3.1.2.Andere Pflanzenextrakte	76
3.3.1.3.Kohlenhydrate	78
3.3.1.4.Organextrakte und Proteine	80
3.3.1.5.Lipide	80
3.3.1.6.Verschiedene Substanzen	81
3.3.1.7.Mischpräparat	82
3.3.2.Ergebnisse der Tests auf Phagozytose-aktivität bei Hühnern	83
3.3.2.1.Arnikaextrakte	83
3.3.2.2.Dextrane	83
3.3.2.3.Vitamin A	84
3.3.3.Ergebnisse der Tests auf Phagozytose-aktivität bei Großtieren	85
3.3.4.Ergebnisse der Infektionsversuche an Albinomäusen	86
3.3.4.1.Ergebnisse der Testinfektion mit E. insidiosa	87
3.3.4.2.Ergebnisse der Testinfektion mit L.monocytogenes	87
3.3.4.3.Ergebnisse der Testinfektion mit S.typhimurium	89
3.3.5.Ergebnisse der Sephadex-Gelfiltration	90
3.3.6.Ergebnisse der Untersuchungen auf Trockensubstanz- und Rohproteingehalt von Arnikaextrakt	92
3.3.7.Ergebnisse der Toxizitätsuntersuchungen	92
3.3.7.1.Ergebnisse der Toxizitätsuntersuchungen bei Mäusen	92
3.3.7.2.Ergebnisse der Toxizitätsuntersuchungen bei Hühnern und Großtieren	93
3.3.7.3.Ergebnisse der Untersuchungen auf pyrogene Stoffe	93

Seite

4. Diskussion 94
5. Zusammenfassung 107
6. Literaturverzeichnis 109
Lebenslauf

1. EINLEITUNG

Die moderne Hygiene, die Entwicklung der Sulfonamide und Antibiotika und der gezielte Einsatz der Impfprophylaxe haben in den zivilisierten Ländern die gefährlichen, spezifischen Infektionskrankheiten und Seuchen weitgehend zurückgedrängt. An ihre Stelle traten allmählich sog. "Faktorenerkrankungen", die durch unterschiedliche endogene und exogene Faktoren im Erreger-Wirt-Umwelt-System bedingt werden. Als Erreger kommen vor allem sog. fakultativ pathogene Keime in Frage, die erst infektiös und pathogen werden, wenn das Abwehrsystem des Wirtes geschwächt ist.
Da sehr viele unterschiedliche Faktoren und Erreger für die Entstehung derartiger "Faktorenerkrankungen" verantwortlich zu machen sind, versagen i.d.R. Chemotherapeutika, Antibiotika und Impfstoffe. Am besten hat sich die medikamentelle Steigerung der unspezifischen Resistenz bewährt.
Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es, verschiedene Pflanzen- und Organextrakte und chemische Substanzen in Modellversuchen in Hinblick auf ihre Beeinflussung der unspezifischen Resistenz zu untersuchen.

2. LITERATUR

2.1. Begriffsbestimmungen

Die unspezifische Resistenz umfaßt alle humoralen und zellulären Abwehrmechanismen, die dem Organismus zur Verfügung stehen, bevor die Bildung spezifischer Antikörper möglich ist (MAC-LEOD 1960).
Die erbliche allgemeine Unempfänglichkeit bezeichnet MAYR (1963) als passive Resistenz, da der Organismus infolge einer natürlich, ererbten Widerstandsfähigkeit a priori gegenüber dem Erreger nicht empfänglich ist; die Mechanismen der passiven Resistenz sind noch unbekannt.
Mit der aktiven Resistenz bezeichnet man dagegen die Fähigkeit des Wirtsorganismus, auf das Eindringen eines Erregers mit bestimmten, unspezifischen, die Vermehrung des Erregers hemmenden Reaktionen zu antworten und dadurch den Infektionsvorgang im Beginn zu hemmen. Die Grundlage der aktiven Resistenz bilden allgemeine, humorale und zelluläre Resistenzfaktoren, die für die unspezifische, d.h. gegen eine Vielzahl von Infektionserregern gerichtete Abwehr verantwortlich sind.
Im Gegensatz dazu beruht die Immunität auf spezifischen, sich nur gegen ganz bestimmte Erreger entwickelnden Abwehrvorgängen, die sich erst im Verlaufe einer Infektion allmählich ausbilden (MAYR 1963).

2.2. Mechanismen der unspezifischen Resistenz

An der Erforschung der Mechanismen der unspezifischen Resistenz wird seit vielen Jahrzehnten intensiv gearbeitet. Das folgende Kapitel beschränkt sich auf eine Zusammenfassung der wichtigsten Erkenntnisse. Die Literaturangaben beziehen sich nur auf Übersichtsarbeiten oder Veröffentlichungen neueren Datums.

2.2.1. Allgemeine Resistenzfaktoren

Sobald ein Erreger die Auseinandersetzung mit dem Wirt beginnt, stößt er auf dessen unspezifisches Abwehrsystem. Neben den zellulären und humoralen Mechanismen der aktiven Resistenz bestehen zahlreiche allgemeine Resistenzfaktoren. So stellen die natürlichen Oberflächen des Wirtsorganismus und viele im Inneren vorhandene Barrieren wirksame Schutzmechanismen dar. Bereits die äußere Haut und die Schleimhäute sind in der Lage, den größten Teil der einen Organismus befallenen Keimmengen wirksam abzuwehren. Große Bedeutung kommt gewissen mechanischen Reinigungsmechanismen zu, die die Erreger ausschwemmen können: Tränen, Speichel, Urin, mucöse Sekrete, Flimmerepithel, Hustenreiz und Niesen. Besondere Gewebsscheiden, wie z.B. die Blut-Liquor-Schranke stellen weitere Schutzmechanismen für empfindliche Organe dar. Die gesunde Flora auf den Schleimhäuten des Respirations- und Digestionstraktes übt eine natürliche Schutzfunktion aus.

In dem Sekret vieler Drüsen konnte man Substanzen mit antibakterieller Wirkung nachweisen. So enthält das Sekret der Hauttalgdrüsen gesättigte und ungesättigte Fettsäuren, die bakterizid wirken. Das mukolytische Enzym Lysozym entfaltete seine bakteriolytische Aktivität nicht nur in den Phagozyten sondern auch in Konjunktivalsekret, Nasen- und Darmschleim sowie im Speichel. Mukoproteine der Schleimhautdrüsen sind starke Inhibitoren der durch Influenzavirus bedingten Hämagglutination.

DOLD et al. (1936) fanden im Speichel sog. Inhibine mit bakterienauflösender Wirkung. Der Mageninhalt ist von so hohem Säuregrad, daß er für gewöhnlich steril ist.

Das Sekret der Prostata wirkt stark antibakteriell (STAMEY et al. 1968). Extrakte aus Prostata, Leber- oder Nierengewebe, die mit Säure-Äthanol aufbereitet wurden, können in niedriger Konzentration das Wachstum von Mykobakterien in vitro hemmen. Als aktive Substanz wurde ein Tetra-Amin, Spermin,isoliert, das allerdings nur in Gegenwart von Sperminoxydase wirksam ist (HIRSCH und DUBOS 1952).

Bei der Auseinandersetzung eines Organismus mit virulenten Erregern spielt das vegetative Nervensystem eine große Rolle. Die Stimulierung des Vagotonus bedeutet eine Schwächung des Abwehrmechanismus (VAJDA et al. 1959), während die Steigerung der Resistenz mit einer sympathikotonen Phase verbunden ist (HOFF 1957).

Die hormonale Beeinflussung der unspezifischen Resistenz wird vor allem bei Störungen des Hormonhaushaltes deutlich. Eine vermehrte Anfälligkeit gegenüber Infektionen findet man bei:

1. Diabetis mellitus (Insulin-Mangel),
2. Hypothyreoidismus (Thyroxin-Mangel),
3. Unter- bzw. Überfunktion der Nebennieren (Corticosteroid-Mangel bzw. -Überproduktion) (HUMPHREY und WHITE 1971).

Seit langem ist bekannt, daß Umweltfaktoren wie Hitze, Kälte, Alter und Ernährung die Resistenzlage gegenüber Infektionskrankheiten beeinflussen. Von der außerordentlich umfangreichen Literatur seien nur einige Übersichtsarbeiten genannt (ANDREWS 1967, MAYR und BUSCHMANN 1967, NEWBERNE et al. 1968, WEBSTER et al. 1969, KOWALENKO 1970).

2.2.2. Zelluläre Mechanismen der unspezifischen Resistenz

Der wichtigste zelluläre Resistenzmechanismus besteht in der Phagozytosefähigkeit zahlreicher Zellen des reticuloendothelialen Systems (RES), die unter den Sammelbegriffen Makrophagen zählen: die Histiozyten des Bindegewebes, die Monozyten des Blutes, die Mikroglia des ZNS, die Sinus-

wandzellen von Milz, Leber, Nebennieren, Knochenmark, Hypophysenvorderlappen sowie die Retikulumzellen von lymphatischem Gewebe, Milz, Lymphknoten, Knochenmark und Thymus.

Zu den Mikrophagen werden gerechnet: die polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten und die eosinophilen Leukozyten (HUMPHREY und WHITE 1971). METCHNIKOFF (1884) hat als erster die fundamentale Bedeutung des Phagozytosevorganges erkannt.

Die beginnende Phagozytose ist durch die aktive, amöboide Bewegung von Histiozyten, Monozyten, Retikulumzellen und polymorphkernigen Leukozyten in Richtung auf partikuläre Fremdsubstanzen gekennzeichnet. Dieses Phänomen wird Chemotaxis genannt. MENKIN (1950) nahm an, daß bei Entzündungsprozessen aus den zerfallenen Zellen chemotaktisch wirkende "Leukotaxine" frei werden. Die Mikrokammer nach BOYDEN (1962) ermöglichte es, Substanzen in vitro auf ihre chemotaktische Eigenschaft hin zu untersuchen. Eine Wanderung der Phagozyten können auslösen: Bakterien, Stärkegranula, Antigen-Antikörperkomplexe, aggregierte Serumproteine, Kasein sowie bakterielle Toxine (KELLER und SORKIN 1968). Auch ein Komplex aus den Komplementkomponenten C'5,6 und 7 bewirkt eine gerichtete Auswanderung von Kaninchenleukozyten in das umliegende Gewebe (WARD et al. 1966). Da viele chemotaktisch wirksame Stoffe, die die Bakterien freisetzen, noch nicht identifiziert werden konnten, schlugen HUMPHREY und WHITE (1971) den allgemeinen Terminus "Zytotoxine" vor.

Die Initialphase der Phagozytose, während der die aufzunehmenden Partikel mit der Phagozytenmembran in engen Kontakt treten, wird durch gewisse Serumfaktoren beeinflußt. Opsonine nannten WRIGHT und DOUGLAS (1904) Serumbestandteile, die die Bakterien für die Phagozytose "schmackhafter" machen. Der Opsoninwirkung humoraler Antikörper auf Mikroorganismen wird heute größte Bedeutung beigemessen (ROWLEY 1962, SUTER und RAMSEIER 1964).

Ob die Ausscheidungsrate inerter Teilchen, z.B. Kohlepartikel aus dem Blut durch Serumfaktoren beeinflußt wird, ist umstritten. Nach JENKIN und ROWLEY (1961) wird die Wirksamkeit der phagozytosefähigen Zellen weitgehend durch Opsonine bestimmt, während BIOZZI und STIFFEL (1963) keine Beteiligung von Serumfaktoren fanden. BUSCHMANN (1970) konnte nachweisen, daß Serumbestandteile des Schweines, die als β- und γ- Globuline charakterisiert wurden, die Phagozytose von Kohlepartikeln bei Mäusen signifikant beschleunigen. Die Frage der Beteiligung von Komplement oder einzelnen Komplementkomponenten an der Opsonierung von Bakterien konnte noch nicht endgültig aufgeklärt werden. NELSON (1965) identifizierte hitzelabile Opsonine als einen Komplex von Komplementkomponenten. Andererseits können die Zellen des RES von Mäusen und Kaninchen, die einen genetisch determinierten Komplementmangel aufweisen, ebensogut Bakterien phagozytieren wie die Zellen normaler Tiere (ROTHER und ROTHER 1965). Auch bleibt die Frage noch ungeklärt, ob die Phagozytose partikulären Materials nur von der Anzahl der phagozytierenden Zellen abhängt (DRUTZ et al. 1967), oder ob die Clearance durch die verfügbare Menge an opsonierenden Substanzen limitiert wird (JENKIN und ROWLEY 1961).

Die Phagozytose ist ein energieabhängiger Prozeß, dem als wichtigste Energiequelle die Glykolyse dient. (KARNOVSKY 1962). Erstes Anzeichen einer Stoffwechselaktivierung ist die erhöhte Sauerstoffaufnahme, der eine vermehrte CO_2-Ausscheidung folgt (OREN et al. 1963). Die erheblichen Veränderungen im Lipidstoffwechsel sind vor allem ein Ausdruck eines gesteigerten Umsatzes von Phosphorlipiden (SBARRA und KARNOVSKY 1960). Die Phagozytose von Latexpartikeln durch menschliche Granulozyten führt nach einer Latenzzeit von ungefähr 10 min zu einem erhöhten Abbau von Ribonukleinsäure (CLINE 1966).

Gelangen pathogene Mikroorganismen in ein normales Körpergewebe, so können sie dort binnen kurzem eine Ent-

zündung hervorrufen. Die Entzündung wird begleitet von einem Zustrom phagozytierender Zellen. Nach der Einverleibung der Erreger kommt es zu einer Degranulierung der Phagozyten, wobei der Inhalt der Granula und der Lysosomen in die Vacuolen entleert wird, die den Erreger umgeben (HIRSCH 1962). Sofort entfalten hydrolytische Enzyme, wie z.B. saure Phosphatase, Ribonuklease, saure Protease, α-Glucuronidase oder Lysozym ihre bakteriolytische Wirksamkeit (COHN und HIRSCH 1960). Auch werden bakterizide basische Histone, Peptide, Protamine (Leukine) und langkettige Fettsäuren frei (FISCHER und LÖWE 1957, SKARNES und WATSON 1957, SUTER und RAMSEIER 1964). HIRSCH (1956) fand bei der Untersuchung von Kaninchenleukozyten eine weitere bakterizide Substanz, das Phagozytin.

Die intensive glykolytische Stoffwechselaktivität der Phagozyten fördert die Entstehung von Milchsäure und einen starken Abfall des p_H-Wertes. DUBOS (1954) konnte nachweisen, daß Milchsäure und andere organische Säuren eine antibakterielle Wirkung entfalten, wenn der p_H-Wert unter 6,0 liegt.

Auf den vermehrten Zerfall von Leukozyten, die bei der Bekämpfung der eingedrungenen Erreger zugrunde gehen, antwortet der Wirtsorganismus mit einer Erhöhung der Körpertemperatur. Lokal können die Mikroorganismen durch die erhöhte Temperatur geschädigt oder daran gehindert werden, Toxine zu bilden. Andererseits laufen die verschiedenen zellulären und humoralen Resistenzmechanismen des Körpers nach einem Temperaturanstieg verstärkt ab (BENNET und NICASTRI 1960, MAYR 1963).

2.2.3. Humorale Mechanismen der unspezifischen Resistenz

Unter den humoralen Resistenzfaktoren unspezifischer Natur im Blutplasma werden Stoffe zusammengefaßt, die in der Lage sind, das Wachstum und die Vermehrung von Infektionserregern zu hemmen, ohne spezifische Antikörpernatur zu besitzen (BUSCHMANN 1970).

Während Opsonine ihre bakterizide Wirkung nur im Zusammenhang mit der Phagozytose entfalten, beeinflussen Komplement, Lysozym, Properdin, Konglutinin und Komplement-reaktive Proteine direkt das Wachstum und die Vermehrung von Bakterien.

Komplement besteht aus einer Vielzahl von Faktoren, die in einer ganz bestimmten Reihenfolge reagieren, ähnlich dem Vorgang der Blutgerinnung. Neben der Opsonisierung von Bakterien kann das hitzelabile Komplement gramnegative Bakterien töten und die enzymatische Verdauung der Zellwand durch Lysozym fördern (HIRSCH 1956, MÜLLER-EBERHARD 1968, MEDHURST et al. 1970, KABAT 1971).

Mit dem Namen Properdin bezeichnete PILLEMER (1956) ein Euglobulin aus dem Plasma, das in Gegenwart von Komplement und Mg^{++}-Ionen Bakterien abtöten kann. Bald erwies sich jedoch, daß mehrere Eigenschaften, die man dem Properdin zuschrieb, auf ein Gemisch spezifischer Antikörper zurückzuführen waren, die durch den Isolierungsvorgang mit dem Hefeextrakt Zymosan angereichert wurden (OSAWA und MUSCHEL 1960). PENSKY et al. konnten 1968 wiederum ein hochgereinigtes Properdin nachweisen, das weder mit den bekannten Immunglobulinen noch mit Komplementkomponenten identisch ist.

Als Konglutination bezeichnet man die Verklumpung von Partikel wie Erythrozyten oder Bakterien, welche Komplement adsorbiert haben, durch Serum. Dieses Phänomen wird durch Konglutinin, einem natürlichen Bestandteil des Wiederkäuerserums, hervorgerufen. Da Konglutinin außerdem eine

opsonisierende Wirkung haben soll, wird ihm eine gewisse Bedeutung bei der unspezifischen Abwehr zugesprochen (COOMBS et al. 1961, LACHMANN 1966).
Im Blut von Menschen und Kaninchen, die an akuten fieberhaften Infektionen leiden, treten vorrübergehend sog. "Akute-Phase-Proteine" auf, die unter dem Namen C-reaktives Protein und Cx-reaktives Protein bekannt sind. Sie sind charakterisiert durch ihre Fähigkeit, in Gegenwart Ca^{++}-Ionen mit den gruppenspezifischen Komplement-Kohlehydraten der Pneumokokken Präzipitate zu bilden, die denen gleichen, welche man mit spezifischen Antikörpern erhält (HUMPHREY und WHITE 1971).

2.3. Die experimentelle Steigerung der unspezifischen Resistenz

2.3.1. Historische Entwicklung bis 1890

Die Behandlungsmethoden zur Steigerung der natürlichen Abwehrkräfte des tierischen und menschlichen Organismus haben sich seit dem Altertum bis zum Ende des 19. Jahrhunderts nur wenig verändert.

Das Fieber galt seit jeher als wichtigster unspezifischer Heilfaktor. Parmenides, der um 500 v. Chr. in Elea lehrte, soll gesagt haben: "Gebt mir Macht, Fieber zu erzeugen, und ich heile alle Krankheiten." Thessalus von Thralles, der zur Zeit Kaiser Neros lebte, forderte, daß der Arzt bei allen chronischen Erkrankungen eine Metasynkrisis, d.h. Umstimmung der Krankheit herbeiführen müsse. Diese "Umstimmung" würde durch Behandlung mit Glüheisen (ferrum candens) oder heißen Sandbädern erreicht.

Aderlaß und Abführmaßnahmen, Schwitzkuren und Einreibungen mit Scharfsalben fanden bis zur Neuzeit weiteste Verbreitung in der Volksmedizin. Größte Bedeutung maß man den hautreizenden Mitteln zu, die z.T. hyperämisierend wirkten, z.T. schwere Entzündungen mit Eiterungen hervorriefen. Zur Bekämpfung akuter und chronischer Infektionskrankheiten verwandte man, z.B. Alkohol, Äther, Terpentinöl, Krotonöl. Pech, Teer, Arsenik, Quecksilberverbindungen, Senfpflaster, Brechweinsteinsalbe, starke Laugen (Ätzkali), starke Säuren (Salpetersäure), Tartarus stibiatus oder Argentum nitricum. Beliebt waren außerdem Haarseile, Moxen, Fontanellen, Heißwasser und Heißluft (80 - 120°C).

2.3.2. Entwicklung von 1890 bis 1980

Die Fortschritte in der Mikrobiologie und insbesondere in der spezifischen Immunitätslehre verdrängten einige Jahre lang die unspezifische Reizkörpertherapie.
Erst PFEIFFER und ISSAEFF prägten 1894 den Begriff der "unspezifischen Resistenz", den sie der "spezifischen Immunität" gegenüberstellten. FRAENKEL und MUCH ersetzten 1911 "unspezifische Resistenz" durch "unspezifische Immunität". Beide Begriffe wurden in den folgenden Jahrzehnten als Synonyme gebraucht.
Größte Meinungsverschiedenheiten entbrannten seit 1910 um Theorien über die Wirkungsmechanismen der unspezifischen Resistenz und ihre therapeutische Beeinflussung.
Die "Serotherapie" mit autologem und heterologem Normalserum oder -plasma fand die meisten Anhänger in Amerika (PETTERSSON 1917, DEUTSCHMANN 1907, FISHBERG 1913, SMITH 1916, HUBER 1916, HARTMANN 1918).
Ihr stellte VON GRÖER (1921) seine "ergotrope Therapie" mit Typhin, einem Bakterienprotein, gegenüber.
Die "parenterale Reizkörpertherapie" hatte in BIER, (1907, 1921 a u. b) ihren entschiedensten Verfechter. Er sprach von Heilfieber und Heilentzündung. In den Vorlesungen faßte er seine Vorstellungen folgendermaßen zusammen: "Spritzt irgend einen Dreck, der Zersetzung und damit Fieber und Entzündung hervorruft, und welcher täte das in geeigneter Dosierung und Anwendung nicht, so könnt Ihr eine Heilwirkung erzielen." (Zit. nach HOFF 1930).
Die "Proteinkörpertherapie" begründeten 1916 SCHMIDT und SAXL. Die unspezifische Proteinwirkung wurde mit einer Leistungssteigerung durch omnizelluläre Protoplasmaaktivierung erklärt (WEICHARDT 1920 a u. b, 1921 a u. b, 1922 a u. b, 1926, PETERSEN 1923, 1928, MATTHES 1927).
LUITHLEN (1921) wandte sich gegen die einseitige Proteinkörpertherapie und schlug den Begriff der "Kolloidtherapie" vor, da sowohl der Aderlaß als auch die parenterale Zufuhr von Metallen zu einer

Änderung des Kolloidalen Systems im Organismus führten. Mit dem Begriff der "Schwellenreiztherapie" wollte ZIMMER (1921 u. 1924) die besondere Bedeutung der Anwendungsweise und Dosierung des unspezifischen Therapeutikums betonen.
STEJSKAL(1924) löste durch hyper- und hypotonische Salzlösungen, die er parenteral verabreichte, eine Aktivierung der regulatorischen Vorgänge aus und nannte seine Methode "Osmotherapie".
"Heilfiebertherapie", "Leukozytosetherapie" und "Azidosetherapie" erlangten als selbstständige Begriffe keine Bedeutung, da sie Symptome darstellten, die allen Therapiearten gemeinsam waren.
Die Fiebertherapie mit Bakterien und ihren Spaltprodukten geht auf BUCHNER (1891), WAGNER-JAUREGG (1909), WRIGHT (1919) und WOLFF (1929).
KÖNIGER (1929) griff den Ausdruck der Umstimmung wieder auf und wies besonders auf den Anteil des Nervensystems an den unspezifischen Abwehrvorgängen hin.
HOFF (1930) umschrieb die unspezifische Resistenz als "vegetative Gesamtumschaltung" und unterschied folgende Phasen: 1. Negative (Vagotone) Vorphase mit Leukozyten- und Temperaturabfall, 2. sympathikotone 1. Phase mit Leukozyten-, Temperaturanstieg und Acidose und 3. eine parasympathikotone 2. Phase, die wiederum entgegengesetzte Tendenz zeigt.

2.3.2.1. Resistenzsteigernde Substanzen

Erläuterungen zu den Tabellen:

Die folgenden Tabellen geben einen Überblick über eine Vielzahl von Substanzen, die zwischen 1890 und 1940 auf ihre resistenzsteigernde Wirkung untersucht wurden. Die Einteilung der Substanzen erfolgt nach Herkunft bzw. chemischen Eigenschaften.
Neben Spezies, Applikationsart und der Dosierung ist der zeitliche Abstand zwischen letzter Applikation und dem Beginn des jeweiligen Testverfahrens aufgeführt. Positives Ergebnis bedeutet eine Steigerung der unspezifischen Resistenz gegenüber natürlichen oder künstlich herbeigeführten Infektionskrankheiten, bzw. eine Stimulierung des Retikuloendothelialen Systems (RES).
Negativ wurde die zu prüfende Substanz beurteilt, wenn sie weder steigernd noch schädigend wirkte.
Schädigende Substanzen hatten eine depressive Wirkung.

Verzeichnis der wichtigsten in den Tabellen angeführten Abkürzungen:

Appli.:	Applikation
Beg.:	Beginn des Testverfahrens nach letzter Applikation
Blutunters.:	Blutuntersuchung auf
defr.:	defibriniert
depr.:	depressiv
Dos.:	Dosierung
Erg.:	Ergebnis
Infekt.:	Testinfektion
Kan.:	Kaninchen
KG:	Körpergewicht
Klin.Prüf.:	Klinische Prüfung bei
mol:	Molekulargewicht/ g
Msch.:	Mensch
Mswe.:	Meerschweinschen
neg.:	negativ
Pfd.:	Pferd
pos.:	positiv
Rd.:	Rind
Schw.:	Schwein
Spez.:	Spezies

2.3.2.1.1.Blut und Blutbestandteile

Substanz	Spez.	Dos.u. Appli.	Beg.	Testverfahren	Erg.	Autor
Normal-serum v. Msch.	Mswe.	0,1-5ml ip.	24h	Infekt.: B.cholerae	pos.	Issaeff 1894, Pfeiffer 1894
"	"	"	"	Blutunters.: Leukozytose	pos.	"
Körpereig. defr.Blut	Kan.	8-13ml ip/5x in 40Tg.		Blutunters.: Hämolyse d. Erys. n. Zus. v.0,25% Seife Zus.v.0,25% Rinderserum	pos. neg.	Sattler 1910
Pferde-serum	Msch.	10ml iv.		Klin.Prüf.: Gonokokken-infekt.	pos.	Smith 1916
Citrat-blut v. Kan.	Maus	0,2ml ip.	8h	Infekt.: Shigabaz.	pos.	Philipson 1937
"	"	"	0	"	neg.	"
Plasma v. Kan.	"	"	5h	"	pos.	"
Inaktiv. Serum v. Kan.	"	"	8h	"	neg.	"
Normales Pferde-serum	"	"	"	"	neg.	"
Inaktiv. Pferde-serum	"	"	"	"	pos.	"

2.3.2.1.2.Organextrakte

Substanz	Spez.	Dos.u. Appli.	Beg.	Testverfahren	Erg.	Autor
Thymus-extr.1%	Mswe.	1-2ml iv.		Infekt.: Thyphus,Cholera, Tetanus,Diph-terie	neg.	Grammatchi-koff 1893
Hodenextr. 1%	"	"		"	neg.	"
Milzextr.	Kan.	ip.	24h	Blutunters.: Leukozytose	pos.	Goldscheider 1894
Knochen-markextr.	"	"	"	"	pos.	"
Thymus-extr.	"	"	"	"	pos.	"
Leberextr.	"	"	"	"	neg.	"
Nieren-extr.	"	"	"	"	neg.	"
Pankreas-extr.	"	"	"	"	neg.	"
Thymus-extr.	Mswe.	3ml	"	Infekt.: B.Cholerae	pos.	Sobernheim 1895
Leberextr.	"	"	"	"	neg.	"
Milzextr.	"	"	"	"	pos.	"

Substanz	Spez.	Dos.u. Appli.	Beg.	Testverfahren	Erg.	Autor
Milzextr.	Hund	10ml sc.		Blutunters.: Leukozytose	pos.	Kühnau 1895
Knorpel-extr. v. Kalbfoet. (Sanathrit)	Msch.	0,4-4 ml iv.		Klin.Prüf.: Chron. Gelenk-entz.	pos.	Heilner 1918
"	Kan.	6ml/kg		"	pos.	"
"	Pfd.	2-7ml iv.		"	pos.	Mayr 1918
"	Hund	1-2ml iv.		"	pos.	"

2.3.2.1.3. Proteine und Proteinspaltprodukte

Substanz	Spez.	Dos.u. Appli.	Beg.	Testverfahren	Erg.	Autor
Milch	Msch.	5ml 2x/Wo. im.		Klin.Prüf.: Akute Infekt.	pos.	Saxl 1916/ 1926
"	Msch.	5ml im. 4-8x	8-12 h	Blutunters.: Leukozytose	pos.	Schmidt 1916
"	Huhn	6-8ml sc.	24h	Klin.Prüf.: Diphterie	pos.	Horvath 1924
Hühnerei-eiweiß	Msch.	2-3ml jd.2. Tag		Klin.Prüf.: Sept.Erkrank.	pos.	Slawik 1919
" 1%	Kan.		24h	Infekt.: Streptokokken	pos.	Gay et al. 1923
"	Rd.	0,1-7mg kg KG	24h	Blutunters.: Leukozytose	pos.	Blum 1925
Deutero-albumosen 10% in 15%NaCl	Msch.	1,5ml iv.an 4-8Tg.	12h	Klin.Prüf.: Typhus abdom. Blutunters.: Leukozytose	pos. pos.	Lüdke 1920
Protalbu-mose 2%, Hemialb. 10%	Kan.	5ml sc./ 1ml iv.	24h	Infekt.: Pneumococcen, Bac.d.Mäusesept.	pos.	Jacob 1896

Substanz	Spez.	Dos. u. Appli.	Beg.	Testverfahren	Erg.	Autor
Serumalbumin, 10%	Msch.	15ml im.		Klin.Prüf.: Diphterie	pos.	von den Velden 1919
Albumosen	Maus	0,2ml iv.	1h	Infekt.: B.suisepticus	neg.	Bechold 1922
Oxyalbumin	"	"	"	"	pos.	"
Albumine				Phagozytose in vitro	neg.	Quweleen 1917
Peptonlsg. 10%	Hund	30ml iv.	30min	Bakterizidie d. Serums	pos.	Buchner et a 1890
Pepsinpepton, Kaseinspaltprod.	Maus	0,2ml iv.	1h	Infekt.: B.suisepticus	neg.	Bechold 1922
Glykokoll	Mswe.	ip.an mehr.Tg.	4Tg.	Infekt.: Galleparatyphusbac.	neg.	Much 1920
Bouillon	"	3ml ip.	24h	Infekt.: Bac.cholerae	pos.	Issaeff 189 Pfeiffer 1894
"	Kan.	100ml ip.	4Tg.	Phagozytose in vitro	pos.	Schneider 1909
"	"	ip.	24h	Infekt.: Streptokokken	pos.	Gay et al. 1923, Rivers et a 1925
Caseosan	Maus	0,2ml iv.	1h	Infekt.: B.suisepticus	pos.	Bechold 192

Substanz	Spez.	Dos. u. Appli.	Beg.	Testverfahren	Erg.	Autor
Caseosan	Pferd	4-12ml	1-10 Tg.	Bakterizidie d. Serums	neg.	Pfeiler 1922
"	Kan.	0,01-1ml	"	"	neg.	"
Aolan	Pfd., Rd.	50-100 ml, Wiederhlg. 3.u.8. Tag		Klin-Prüf.: Fohlenlähme, Druse, Tuberk. d. Rd.	pos.	Fischer 1923
"	Mswe.	0,1ml	0	Infekt.: MkS	neg.	Waldmann 1924
"	Hd., Ktz.	5-10ml sc.		Klin.Prüf.: Botryomykose, Trichophytie	pos.	Fröhlich 1925
Omandin	Hd.	0,5-2 ml im. 2-4Inj.		Klin.Prüf.: Staupe-pneumonie	pos.	Preuß et al. 1925, Beckmann 1926
"	Kan.	2ml im.	24h	Infekt.: Streptokokken	neg.	Bieling et al. 1934
"	Maus		0	Infekt.: Rotlauf	neg.	"
"	Kan.	2x2ml im.	24h	Infekt.: Streptokokken	pos.	Reploh 1936
Gelatine 1%	Maus	0,2ml iv.	1h	Infekt.: B.suisepticus	neg.	Bechold 1922
Gelatine pH 3	"	1ml ip.	0	Infekt.: Pneumococcus, Staph.aureus	neg.	Nungester et al. 1932

2.3.2.1.4. Lipide

Substanz	Spez.	Dos. u. Appli.	Beg.	Testverfahren	Erg.	Autor
Krotonöl	Msch.	0,5-1mg		klin.Prüf.: Tuberkulose, Gonorrhoe, Trichophytie	pos.	Klingmüller 1918
" 1%	Maus	0,2ml iv.	1h	Infekt.: B.suisepticus	neg.	Bechold 1922
Olivenöl	Msch.	1-7ml im.	4-8h	Klin.Prüf.: Akute Infekt.	pos.	Saxl 1916
"	Maus	0,2ml ip.	48h	Infekt.: B.coli	pos.	Nakahara 1925
Chaulmugraöl	Mswe.	ip.an mehr. Tg.	3Tg.	Infekt.: Galleparathyphusbaz.	pos.	Much 1920
Rizinusöl	"	"	"	"	neg.	"
Mandelöl	"	2g ip.	5h	Blutunters.: Lymphozytose	pos.	Bergel 1921
Knochenöl	"	"	"	"	pos.	"
Meerschweinchenfett	"	ip.an mehr. Tg.	3Tg.	Infekt.: Gallaparatyphusbaz.	pos.	Much 1920

Substanz	Spez.	Dos. u. Appli.	Beg.	Testverfahren	Erg.	Autor
Menschen-fett	Mswe.	ip.an mehr. Tg.	3Tg.	Infekt.: Galleparaty-phusbaz.	neg.	Much 1920
Lezithin				Phagozytose in vitro	neg.	Mudd et al. 1934
"	Mswe.	2g ip.	5h	Blutunters.: Lymphozytose	pos.	Bergel 1921
" 1%	Maus	0,2ml iv.	1h	B.suisepticus	pos.	Bechold 1922

2.3.2.1.5. Kohlenhydrate

Substanz	Spez.	Dos. u. Appli.	Beg.	Testverfahren	Erg.	Autor
Stärke-kleister	Maus	0,2ml iv.	1h	Infekt.: B.suisepticus	pos.	Bechold 1922
Gummi arab.1%	"	"	"	"	neg.	"
Dextrin	Mswe.	ip.an mehr. Tg.	4Tg.	Infekt.: Galleparaty-phusbaz.	pos.	Much 1920
Tapioka-puder	"	10g ip.	16h	Infekt.: B.cholerae	pos.	Sicard et al. 1927
"	"	"	12h	B.typhimurium	pos.	"
Dextrose				Phagozytose in vitro	pos.	Mudd et al. 1934
Mucin 4%	Maus	1ml ip.	0-5h	Infekt.: PneumococcusI,II Staph.aureus	depr.	Nungester et al. 1932
Mucin	"	0,5ml ip.	24h	Infekt.: Shigabazillen	pos.	Oerskov 1940
" 5%	"	1ml ip.	0	Infekt.: Meningokokken	depr.	Miller et al. 1936
"	"	"	24h	"	pos.	"

2.3.2.1.6. Hypo-, Iso- und Hypertonische Lösungen

Substanz	Spez.	Dos. u. Appli.	Beg.	Testverfahren	Erg.	Autor
Aqua dest.	Maus	0,2ml iv.	1h	Infekt.: B.suisepticus	pos.	Bechold 1922
NaCl 0,5%	"	0,5ml sc.	"	"	neg.	"
NaCl 0,9%	Mswe.	1ml ip.	24h	Infekt.: B.cholerae	neg.	Issaeff 1894, Pfeiffer 1894
"	"	8ml ip.	"	"	pos.	"
"	Msch.	bis 6l iv.		Klin.Prüf.: Sepsis	pos.	Bier 1921
Glukose 5%	Maus	0,2ml iv.	1h	Infekt.: B.suisepticus	neg.	Bechold 1922
Dextrose 20-30%	Msch.	iv.		Klin.Prüf.: Akute Entzündg.	pos.	Schittenhelm 1922
NaCl 10%	"	iv./sc.		Klin.Prüf.: Chron.Erkrank.	pos.	Stejskal 1922

2.3.2.1.7.Farbstoffe

Substanz	Spez.	Dos. u. Appli.	Beg.	Testverfahren	Erg.	Autor
Methylenblau 0,5%	Kan.	2ml iv.		Blutunters.: Leukozytose	depr.	Fürst 1920
Eosin 1%	Maus	0,2ml iv.	1h	Infekt.: B.suisepticus	neg.	Bechold 1922
Neutralrot	"	"	"	"	neg.	"
Hämoglobin	"	"	"	"	pos.	"

2.3.2.1.8.Anorganische Substanzen

Substanz	Spez.	Dos. u. Appli.	Beg.	Testverfahren	Erg.	Autor
Liquor arsenicalis	Msch.			Klin.Prüf.: Pleuritiden, Meningitiden	pos.	Kernig 1895
Schwefel	Msch.	1g im.		Klin.Prüf.: Akute Infekt.	pos.	Saxl 1916
Kieselsäure	Msch.	sc.,iv. Dos.je n.Reakt.		Klin.Prüf.: Entzündungen	pos.	Luithlen 1921
Kieselgur	Maus	0,2ml ip.	48h	Infekt.: B.coli	depr.	Nakahara 1922/1925
Silber 1%	"	0,2ml iv.	1h	Infekt.: B.suisepticus	neg.	Bechold 1922
Silber-Gold 1%	"	"	"	"	pos.	"
Silber-Kupfer 1%	"	"	"	"	pos.	"
Silbernitrat 1%	Msch.	15Trop. per os		Klin.Prüf.: Cholera	pos.	Böttner 1921
Cadmium 0,0005 mol	Kan.	2ml iv.	0	Infekt.: Tuberkulose	pos.	Walbum 1928
Mangan 0,0005 mol	"	"	"	"	pos.	"

Substanz	Spez.	Dos. u. Appli.	Beg.	Testverfahren	Erg.	Autor
Mangan 0,02 mol Lsg.	Kan.	1ml iv.	0	Infekt: Tuberkulose	pos.	Walbum 1928
Caesium + Iridium 0,0005 mol	Mswe. Ratte	"	"	Infekt.: Paratyphus	pos.	"
Natrium-phosphat 2%	Maus	0,2ml iv.	1h	Infekt.: B.suisepticus	neg.	Bechold 1922
Kollargol (Arg.koll.)	Msch.	1-2ml iv.		Klin.Prüf.: Sepsis	pos.	Albrecht 1909
" 2%	"	5-10ml iv.		"	pos.	Luithlen 1921
" 1%	Maus	0,2ml iv.	1h	Infekt.: B.suisepticus	pos.	Bechold 1922
Silargel (Kiesels.+ Chlorsilber)	"	0,01-0,05mg/kg per os		Infekt.: B.suipestifer, Sarc.tetragena	pos.	Hofmann 1930
Silber-caseosan 1%	"	0,2ml iv.	1h	Infekt.: B.suisepticus	pos.	Bechold 1922

2.3.2.1.9. Verschiedene

Substanz	Spez.	Dos. u. Appli.	Beg.	Testverfahren	Erg.	Autor
Nucleinsäurelsg. 2%	Mswe.	1ml ip.	18-24 h	Infekt.: Staph.aureus Streptococcus B.coli	pos.	Miyake 1904
Nucleinsaures Natrium	Maus	0,2ml iv.	1h	Infekt.: B.suisepticus	pos.	Bechold 1922
Nucleinsäure 1%	Ratte	1ml ip.	6h	Infekt.: B.typhimurium	neg.	Kross 1922
Nucleinsäurelsg. 2%	Mswe. "	" "	24h 0	Infekt.: Bac.cholerae "	pos. neg.	Issaeff 1894, Pfeiffer 1894
"	" Kan	sc.		Infekt.: Diplpneumoniae	pos.	Vaughan 1894
"	Hund	50ml sc./ip.		Blutunters.: Leukozytose	pos.	Kühnau 1895
" Nucleine	Mswe.	0,5ml	0	Infekt.: Bac.cholerae	neg.	Brieger et al. 1892

Substanz	Spez.	Dos. u. Appli.	Beg.	Testverfahren	Erg.	Autor
Aleuronat	Kan. Ratte	ip.	12h	Phagozytose in vitro	pos.	Moxter 1899
"	Hund	"	24h	"	pos.	Opie 1929
"	"	"	"	Bakterizidie d. Serums	neg.	Pettersson 1904
Aleuronat 2%	Mswe.	1ml ip.	"	Infekt.: B.coli	neg.	Miyake 1904
Aleuronat 1%	Kan.	ip.	"	Infekt.: Streptokokken	neg.	Gay et al. 1923
Aleuronat	Maus	0,2ml ip.	48h	Infekt.: B.coli	depr.	Nakahara 1922/1925
Yatren (2,5%Jod-verb.+ 5 %Casein	Msch.	1g		Klin.Prüf.: Akute Infekt.	pos.	Saxl 1916, Petersen 1918
Yatren (5% Jod)	Hd.	5-10ml sc.		Klin.Prüf.: Sept.Erkrankg.	neg.	Ruthenberg 1922

Substanz	Spez.	Dos. u. Appli.	Beg.	Testverfahren	Erg.	Autor
Yatren (5% Jod)	Ktz.	5-10ml sc.		Klin.Prüf.: Sept.Erkrankg.	neg.	Ruthenberg 1922
"	Taube	0,1-0,8 ml sc.	1h	Infekt.: Rotlauf	neg.	"
"	Schw.	50ml sc./im.		Klin.Prüf.: Aktinomykose	pos.	Sachweh 1926
"	Rd.	100ml sc.		"	pos.	Reichenwallner 1926
"	Kan.	5ml sc.		Klin.Prüf.: Sept.Erkrankg.	pos.	Breitenstein 1923
Yatren (2% Jod)	Maus	0,1ml ip.		"	pos.	"
Terpentinöl	Hund	10ml sc.		Blutunters.: Leukozytose	pos.	Kühnau 1895
" 20%	Msch.	0,25ml im.		Klin.Prüf.: Tuberkulose, Gonorrhoe, Trichophytie	pos.	Klingmüller 1918

Substanz	Spez.	Dos. u. Appli.	Beg.	Testverfahren	Erg.	Autor
Terpentinöl 1%	Maus	0,2ml iv.	1h	Infekt.: B.suisepticus	pos.	Bechold 1922
Terpichin " " "	Hund Pfd. Rd. Schw.	0,5-2ml 5ml 10ml 3ml im.,iv.		Klin.Prüf.: Aktinomykose, Druse,Hundestaupe	pos.	Hoffmann 1924
Harn gesunder Menschen	Mswe.	1-3ml ip.	24h	Infekt.: B.cholerae	pos.	Issaeff 1894, Pfeiffer 1894
Mswe.-Galle	"	ip.an mehr. Tagen	4Tg.	Infekt.: Gallepara-typhusbaz.	pos.	Much 1920
Msch.-Galle	"	"	"	"	neg.	"
Oedemflüssigk.	Msch.			Bakterizidie d. Serums	pos.	Laquer 1905

Substanz	Spez.	Dos. u. Appli.	Beg.	Testverfahren	Erg.	Autor
Bienengift	"	Gift v. 5Bienen/ wöchentl.		Klin.Prüf.: Chron.Erkrankg.	pos.	Terc 1888, Langer 1915
Ameisensäure	"	0,1-1g/ 2 Inj.		Klin.Prüf.: Tuberkulose	pos.	Krull 1911

2.3.3. Entwicklung seit 1940

Die Wirkungsweise parenteral zugeführter Stimulantien der unspezifischen Resistenz bzw. des RES ist noch weitgehend ungeklärt. Eine direkte Wirkung auf die Zellen des RES darf dann angenommen werden, wenn 1. eine Vermehrung der Zahl phagozytierender Zellen zu beobachten ist, 2. sich die Stoffwechselleistung der Einzelzelle verbessert oder wenn 3. die Aktivität der RES-Zellen länger erhalten bleibt. Eine indirekte Wirkung kommt in Betracht, sobald die Durchblutung der retikuloendothelialen Organe, vornehmlich Leber und Milz, oder nervöse und endokrine Regulationsmechanismen beeinflußt werden.
Auf die Ansichten der einzelnen in den folgenden Tabellen genannten Autoren über die Ursachen der Stimulierung der Zellen des RES oder der Steigerung der unspezifischen Resistenz soll nicht näher eingegangen werden. Die angenommene Wirkungsweise der Substanzen ist so mannigfaltig wie ihre Herkunft.

Die einzelnen Tabellen sind nach dem gleichen Schema wie im vorhergehenden Kapitel abgefaßt.

2.3.3.1. Resistenzsteigernde Substanzen

2.3.3.1.1. Extrakte von Säugetieren und Vögeln

Substanz	Spez.	Dos. u. Appli.	Beg.	Testverfahren	Erg.	Autor
Extr.aus Säuglingsmäusen	Maus	0,5ml ip./3Tg.	2-3 Tg.	Infekt.: MKS-Virus	pos.	Lübke 1963
Kälberserum, Rindermilzextr. 30%, Pferdemilzextr. 30%	"	"	"	"	pos.	Lübke 1964
"	"	0,5ml sc./3Tg.	"	"	neg.	"
Milzextr. n.Lübke, Prosplen (Frischmilzextr.), Pferdeblut-hämolysat	"	0,5ml ip.	48h	Infekt.: E.insidiosa Blutunters.: Tusche-u. Bakt.-Clearance, Serumbakterizidie	neg. neg.	Buschmann et. al. 1968 "
Hühnerfibroblasten, $5x10^4$ Zellen/ml	Schw.	im.	12h	Blutunters.: Serumopsoningeh.	neg.	"

2.3.3.1.2.Pflanzenextrakte

Substanz	Spez.	Dos. u. Appli.	Beg.	Testverfahren	Erg.	Autor
Esberitox	Msch.	10 Tropf./h	24h	Bakterizidie d. defib.Vollblutes	pos.	Pfannenstiel 1952
Chamazulene	Maus	epicut.	2h	Phagozytose d. Endothelzellen	pos.	Gözsy et al. 1955 a
1,4 dimethyl-7-isopropyl-azulene	"	"	"	"	pos.	Gözsy et al. 1955 b
2-isopropyl-4,8-dimethylazulene	"	"	"	"	neg.	"
1,2 dimethyl-azulene	"	"	"	"	neg.	"
1,4 dimethyl-7-isopropylazulene	Mswe.	5mg im./sc.üb. 52 Tg.	18Tg. p. Inf.	Infekt.: Mycobact.bovis	pos.	"
Zymosan	Maus	1,9-3mg ip.	0	Infekt.: Klebs. pneumoniae	depr.	Kiser et al. 1956
"	"	"	24h	"	pos.	"

Substanz	Spez.	Dos. u. Appli.	Beg.	Testverfahren	Erg.	Autor
Zymosan	Maus	1mg iv. an 5 Tg.	24h	Blutunters.: Tusche-Clearance	pos.	Benacerraf et al. 1959
"	"	1mg ip.	"	"	pos.	Freedmann 1961
"	"	50mg/kg KG ip.	"	Infekt.: Staphyloc. aureus	pos.	DiCarlo et al. 1964
Maluzidin	"	0,3mg ip.	"	Infekt.: Proteus	pos.	Parfentjew 1953
"	Mswe.	7,5mg ip.	"	"	pos.	"
"	Maus	0,4mg iv.	"	Infekt.: Klebs.pneumoniae	neg.	Kiser et al. 1956
"	"	ip.	"	"	pos.	"
Lykopene	"	0,5-2 mg	"	"	pos.	Lingen et al. 1959
α, β, γ Carotin	"	"	"	"	pos.	"
Krocin	"	"	"	"	pos.	"
Krocetin	"	"	"	"	pos.	"
Krocetin-dimethyl-ester	"	"	"	"	pos.	"

Substanz	Spez.	Dos. u. Appli.	Beg.	Testverfahren	Erg.	Autor
Krocetin-di-aldehyd	Maus	0,5-2 mg	24h	Infekt.: Klebs.pneumoniae	pos.	Lingen et al. 1959
Bixin, Phytaene	"	"	"	"	pos.	"
Squalen	"	"	"	"	pos.	"
Vit. A	"	"	"	"	pos.	"
Aristolochia clematis L. Tinktur u. Frischauszug n. HAB 10^{-3}	Kan.	1ml iv.	5Tg.	Phagozytose in vitro	pos.	Möse et al. 1961
" 10^{-7}	"	"	"	"	depr.	"
" 10^{-9}	"	"	"	"	pos.	"
Asarum europ. 10^{-3}	"	"	"	"	pos.	"
Triticum 10^{-3}	"	"	"	"	neg.	"
Mentha piperita	"	"	"	"	neg.	"
Aristolochiasäure 10^{-4}-10^{-5}	Mswe.	1ml ip. a.2Tg.		"	pos.	" 1963

Substanz	Spez.	Dos. u. Appli.	Beg.	Testverfahren	Erg.	Autor
Aristolochiasäure 10^{-4}-10^{-5}	Maus	0,15ml ip. a.2Tg.	24h	Infekt.: Dipl.pneumoniae	pos.	Möse 1963
"	Maus	"	"	B.typhimurium	neg.	"
10^{-5}	"	"	"	Toxoplasmag. MMC-Virus PoliomyelitisII	neg.	"
"	"	0,15ml ip.	2,5h	Dipl.pneumoniae	neg.	"
"	"	"	24h	"	neg.	"
"	Mswe.	0,8ml ip./2Tg.	"	Phagozyten-schädigung in vitro	pos.	Möse 1966
Natriumsalz d.Aristolochiasäure	Maus	0,3-0,03 / g KG ip./3Tg.	3h	Blutunters. Tusche-Clearance E.coli-Clearance	pos.	Denk et al. 1966
Aristolochiasäure				Phagozytose in vitro	pos.	Hendrikson et al. 1970
Papain	Maus	0,5-2mg ip.	4+7 Tg.	Infekt.: Staph.aureus S.typhosa, E.coli	pos.	Erlandson 1966

Substanz	Spez.	Dos. u. Appli.	Beg.	Testverfahren	Erg.	Autor
Farmentan	Maus	0,5ml ip./sc., 0,2ml iv.	48h	Infekt.: E.insidiosa Blutunters.: Tusche-u. Bakt.-Clearance	pos. pos.	Buschmann et al. 1968 "
Maytenus-laevis-Blätt.	"	50mg/kg KG iv.	24h	Infekt.: Staph.aureus, Strept.pyrogenes	pos.	DiCarlo 1964
"	"	"	"	Blutunters.: Tusche-Clearance	pos.	DiCarlo 1964,Graak et al. 1966, Fleming 1965,1967
Chlorophyll	"	25mg/kg KG iv.	"	"	neg.	Fleming 1965,1967
Cuproxamin-Lignin	"	"	"	"	neg.	"
Björkmann-Lignin	"	"	"	"	neg.	"
Catechin, Phlobaphene	"	"	"	"	neg.	"
Scholler-Tornesche Lignin (Porlisan)	"	"	"	"	pos.	"

2.3.3.1.3.Bakterien und Bakterienextrakte

Substanz	Spez.	Dos. u. Appli.	Beg.	Testverfahren	Erg.	Autor
Bakterien:						
Bac.Calmette-Guerin (BCG)	Maus, Ratte	iv./ip.	24h	Blutunters.: Tusche-Clearance	pos.	Halpern et al. 1959
Mycobact. phlei	Maus	"	"	"	pos.	DiCarlo et al. 1964
Mycobact. tuberculosis	"	"	"	"	pos.	Hedgecock 1964
"	"	"	"	Infekt.: Klebs.pneumoniae Diploc.pneumoniae	pos.	"
Endotoxine (Lipopolysaccharide) von:						
Salm.typhimurium	Maus	10^{-6}-5mg/kg KG iv./ip.	"	Blutunters.: Tusche-Clearance	pos.	Biozzi et al. 1955, Howard et al. 1958, Boehme et al. 1959, Rowley et al. 1964, Göing 1966

Substanz	Spez.	Dos. u. Appli.	Beg.	Testverfahren	Erg.	Autor
Salm.typhi-murium	Maus	10^{-6}-5mg/kg KG iv./ip.	0	Blutunters.: Tusche-Clearance	depr.	Biozzi et al. 1955, Howard et al. 1958, Boehme et al. 1959, Rowley et al. 1964, Göing 1966
"	"	"	24h	Infekt.: Mycobact. fortuit.	pos.	Boehme et al. 1959
"	"	"	0	"	depr.	"
"	"	"	24h	Infekt.: E.coli	pos.	Landy 1956
"	"	"	0	"	depr.	"
E.coli	"	"	24h	Infekt.: S.typhimurium, Shig.flexn.	pos.	Rowley 1956, Shilo 1959
"	"	"	"	Blutunters.: Bakt.-Clearance	pos.	Hüchering 196 Buschmann et al. 1968
Shig. flexneri	"	"	"	Infekt.: S.typhosa	pos.	Ribi et al. 1961
Salm.abor-tus equi	"	"	"	Infekt.: Staph.aureus, Strept.pyrogenes	pos.	DiCarlo et a 1964

Substanz	Spez.	Dos. u. Appli.	Beg.	Testverfahren	Erg.	Autor
Salm.enteritidis	Maus	10^{-} -5 mg/kg KG iv./ ip.	24h	Blutunters.: Tusche-Clearance	pos.	Filkins et al. 1969
"	"	"	"	Blutunters.: Lipid-Clearance	neg.	"
Brucella abortus	"	1-10mg/ kg KG ip.	"	"	pos.	Berger et al. 1969

2.3.3.1.4.Hormone

Substanz	Spez.	Dos. u. Appli.	Beg.	Testverfahren	Erg.	Autor
Histamin	Maus	epicut.		Blutunters.: Tusche-Clearance	pos.	Jansco 1947
Histamin $5x10^{-4}$				Phagozytose in vitro	pos.	Ludany et al. 1950
Histamin	Hd.	20mg/kg KG	30 min	Blutunters.: Phagozytose in vitro	pos.	"
Histamin 0,5% Lsg.	Maus	epicut.	2h	Phagozytose d. Endothelzellen	pos.	Matolcsy et al. 1951, Gözsy et al. 1955
Bradykinin 10^{-7}				Phagozytose in vitro	pos.	Ludany et al. 1967
Thyroxin	Mswe.			Infekt.: Staph.aureus	neg.	Smith et al. 1956
Trijod-thyronin	Kan.			Infekt.: Mycobact.tub.	pos.	Lurie et al. 1959
Cortison, Hydro-cortison, Prednison	Maus	0,1mg sc.an 4 Tag.	24h	Blutunters.: Tusche-Clearance	pos.	Zimmermann 1957,1960,1962 Snell 1960,
"	"	10mg sc.an 4 Tag.	"	"	depr.	Glenn et al 19 Nicol et al. 1965,1967, Conning 1966

Substanz	Spez.	Dos. u. Appli.	Beg.	Testverfahren	Erg.	Autor
Cortison, Hydrocortison, Prednison	Maus	10mg sc.an 4 Tg.	24h	Infekt.: Dipl.pneumoniae	depr.	Thomas 1954, Kass et al. 1957, 1958, Kass 1960
"	"	0,1mg sc.an 4 Tg.	"	"	pos.	
Desoxycorticosteronacetat (DOCA)	"	1mg sc./ 4 Tg.	"	Blutunters.: Tusche-Clearance	pos.	Nicol et al. 1967
"	"	10mg sc./ 4 Tg.	"	"	pos.	"
17 -Östradiol,Östron, Östriol	"	0,1-10 mg sc. an 4 Tg.	"	"	pos.	Heller et al. 1957, Bilbey et al. 1958,
17 -Östradiol-3-monobenzoat, Äthinylöstradiol	"	0,01-1mg sc. an 4 Tg.	"	"	pos.	Nicol et al. 1961,1964, 1967, Kelly et al. 1962,1971
"	"	10mg sc./4Tg.	"	"	neg.	
Equilin, Equilenin	"	0,5mg	48h	"	pos.	Heller et al. 1957

Substanz	Spez.	Dos. u. Appli.	Beg.	Testverfahren	Erg.	Autor
Stilben	Maus	0,5mg sc./6Tg.	48h	Blutunters.: Tusche-Clearance	neg.	Nicol et al. 1958,1960
Dihydroxy-diäthyl-stilben	"	"	"	"	pos.	"
Diäthyl-stilbo-estrol	"	"	24h	"	pos.	Ware et al. 1960
Testosteron, Methyltesto-steron, Progesteron	"	0,01-10 mg sc./ 4 Tg.	"	"	neg.	Bilbey et al 1958, Nicol et al. 1967

2.3.3.1.5. Proteine

Substanz	Spez.	Dos. u. Appli.	Beg.	Testverfahren	Erg.	Autor
Poly I : Poly C	Maus			Infekt.: Bordetella pert.	pos.	Iida et al. 1971
γ-Globulin	"	0,5ml ip.	48h	Infekt.: E.insidiosa Blutunters.: Serumbakterizidie Tusche-u.Bakt.-Clearance	pos. neg.	Buschmann 1968
Omnadin	"	"	"	"	neg.	Buschmann et al. 1968
Milch	"	"	"	Infekt.: E.insidiosa Blutunters.: Tusche-Clearance	neg. pos.	" "
"	"	"	24h	Infekt.: S.derby	pos.	Brandis 1954
Pepton 10%	"	"	"	"	pos.	"
Omnadin	"	"	"	"	neg.	"

Substanz	Spez.	Dos. u. Appli.	Beg.	Testverfahren	Erg.	Autor
Omnadin	Maus	0,5ml ip.	48h	B.:Bakt.-Clear.	neg.	Hüchering 1967
Phosphatid-Peptid	"	0,05mg/ kg KG iv.	24h	Blutunters.: Tusche-Clearance	pos.	Bolis et al. 1967
C-reaktives Protein				Phagozytose	pos.	Gonrot 1969

2.3.3.1.6.Lipide

Substanz	Spez.	Dos. u. Appli.	Beg.	Testverfahren	Erg.	Autor
Lipid A aus LPS	Maus	50 mg	48h	Infekt.: E.coli	pos.	Howard 1957 Ribi et al.1961
Lipid aus Mycobact. tub.	Kan.			Blutunters.: Tusche-Clearance	pos.	Donald et al. 1971
Erdnußöl	Maus	2ml	48h	Infekt.: S.typhi.	pos.	Lambert et al. 1953
Tween 80	"	5mg ip.	24h	Infekt.: E.coli	neg.	Hurni 1957
Cephalin	"			"	pos.	"
Lezithin	"	0,05mg/g KG iv.	24h	Blutunters.: Tusche-Clearance	neg.	Bolis 1967
α-Lyso-lezithin	"	"	"	"	pos.	"
Olivenöl	"	23mg iv.	"	"	pos.	Stuart et al. 1960

Substanz	Spez.	Dos. u. Appli.	Beg.	Testverfahren	Erg.	Autor
Äthyl-stearat	Maus	125mg/ 100g KG iv.	24h	Blutunters.: Tusche-Clearance	depr.	Stuart et al. 1960, Berken et al. 1968, Fleming 1963
Äthyl-palmitat	"	50mg iv.	"	"	depr.	Stuart 1962, 1963
"	"	"	48h	Letale Ganz-körperbestrahlung	pos.	Fleming 1962
Methyl-palmitat	"	"	"	Blutunters.: Tusche-Clearance	depr.	Blickens et al. 1965
Glyceryl-trioleat	"	250mg/ 100g KG iv.	24h	"	pos.	Stuart et al. 1962,
"	"	250mg/ 100g KG per os	"	"	neg.	Cooper 1965, Lee et al.1964 Carr et al. 1967
Glyceryl-trioleat	"	11,5mg iv.	"	Infekt.: Dipl.pneumoniae	pos.	Cooper et al. 1962 a und b
"	"	20mg iv.	"	"	depr.	"
Glyceryl-monooleat 10%	"	0,25ml iv.(23mg)	"	Blutunters.: Tusche-Clearance	neg.	Stuart et al. 1960, DiLuzio et al. 1966

Substanz	Spez.	Dos. u. Appli.	Beg.	Testverfahren	Erg.	Autor
Äthyl-oleat	Maus	23mg iv.	24h	Blutunters.: Tusche-Clearance	depr.	Stuart et al. 1960
Cholesterol-oleat	"	30mg iv.	"	"	depr.	Stuart et al. 1963
2-oleo-di-stearin	"	10mg iv.	"	"	pos.	Fleming 1963
Tricarpin	"	20mg iv.	"	"	pos.	"
Restim (aus Hai-fischleber)	"	5mg/100g KG iv.	"	"	pos.	Heller et al. 1963, Lemperle 1967
"	"	3mg iv.	48h	"	pos.	Ransom et al. 1962
"	"	0,2mg iv./ip. an 7 Tg.	68h	Infekt.: Klebs.pneumoniae	neg.	"
"	"	1mg iv. 2xin 19 Tg.	4Tg.	Infekt.: Salmon.typhi-murium	neg.	Heller et al. 1963

2.3.3.1.7.Kohlenhydrate

Substanz	Spez.	Dos. u. Appli.	Beg.	Testverfahren	Erg.	Autor
Mucin,Agar, Levan	Maus			Infekt.: Shigella dys.	depr.	Olitzki et al. 1945, Olitzki 1948
Mucin	"	5mg ip.	0	Infekt.: S.typhimurium	depr.	Shilo et al. 1953
"	"	5mg iv.	"	"	neg.	"
Mucin 2,5%	"	0,5ml ip.	24h	Infekt.:S.derby	pos.	Brandis 1954
"	"	"	0	"	depr.	"
Mucin	"	24 mg ip.	48h	Infekt.: Klebs.pneumoniae	pos.	Kiser et al. 1956
"	"	0,75mg ip.	"	Infekt.: S.pyogenes	pos.	"
"	"	2mg ip.	30 min	Infekt.: Staph.aureus, Shigella flexn.	depr.	Bonventre et al. 1965
Heparin	Kan.	2ml iv.	6h	Infekt.: Streptokokken, Staphylokokken	pos.	Magerl 1942
"	Mswe.	0,6ml int.card.	0	Blutunters.: Bakt.-Clearance	pos.	"
Na.Heparin				Phagozytose der isoliert. Leber	neg.	Filkins et a 1969, Jeunet et al 1969

Substanz	Spez.	Dos. u. Appli.	Beg.	Testverfahren	Erg.	Autor
Carboxy-methyl-zellulose				Phagozytose in vitro	pos.	Berry et al. 1949
"	Maus	5mg ip.	24h	Infekt.: E.coli	neg.	Hurni 1957
Zellulose	"	25mg/kg iv.	"	Blutunters.: Tusche-Clearance	neg.	Fleming 1965
Methyl-Zellulose	Ratte			"	pos.	zit.n.Roos 1970
Dextran Mol.Gew. 10^6	Maus	5mg iv. od.ip.	0	Infekt.: S.typhimurium	depr.	Shilo et al. 1953, Hestrin et al. 1954
Levan Mol.Gew. 10^6	"	"	"	"	depr.	"
Dextran Mol.Gew. 10^4	"	"	"	"	neg.	"
Dextran	"	50mg ip.	48h	Infekt.: Kleb.pneumoniae	pos.	Kiser et al. 1956
"	"	"	0	"	depr.	"
Levan	"	25mg ip.	48h	"	neg.	"

Substanz	Spez.	Dos. u. Appli.	Beg.	Testverfahren	Erg.	Autor.
Dextran "Clin"	Maus	150mg/ 100g KG 6x iv. alle 12 h	24h	Blutunters.: Tusche-Clearance	pos.	Biozzi et al. 1956
Dextran	Mswe.	23,8mg im.	0	Infekt.: Mycobact.tub.	depr.	Fodor et al. 1961
Dextran MG 40 000, MG 75 000, MG 375 000	Maus	2mg ip.	30 min	Infekt.: Staph.aureus Shig.flexn.	neg.	Bonventre et al. 1965
Na.Dextran-sulfat MG 40 000, MG 500 000	"	"	"	"	depr.	"
"	"	2mg ip. üb.mehr. Wochen	"	"	pos.	"
Dextran-sulfat MG 500 000, MG2 000 000	"	1mg ip.	24h	Blutunters.: Tusche-Clearance	pos.	Fukui et al. 1967
"	"	"	30 min	Infekt.: S.typhimurium, Kleb.pneumoniae	depr.	"

Substanz	Spez.	Dos. u. Appli.	Beg.	Testverfahren	Erg.	Autor
Sephadex G 25,G 50, G 100,G 200	Maus	1mg ip.	24h	Blutunters.: Tusche-Clearance	neg.	Fukui et al. 1967
Chondroitinsulfat	"	2mg ip.	30 min	Infekt.: Staph.aureus Shig.flexn.	neg.	Bonventre et al. 1965
Stärke	"	25mg/kg iv.	24h	Blutunters.: Tusche-Clearance	neg.	Fleming 1965
Glucan	"	4mg/100g KG an 5 Tg.iv.	"	"	pos.	Riggi et al. 1961, Wooles et al. 1963, Machado 1968
"	"	1mg ip.	"	"	pos.	Carr 1967
"	"	5mg/100g KG iv.	"	Endotoxin-Schock	depr.	Lemperle 1967

2.3.3.1.8. Anorganische Substanzen

Substanz	Spez.	Dos. u. Appli.	Beg.	Testverfahren	Erg.	Autor.
Silicea 10^{-3}	Msch.	10Trop./ h	24h	Bakterizidie d. defib.Vollblutes	pos.	Pfannenstiel 1952
Schwefel	Maus	3mg ip./ 1mg iv.	"	Infekt.: Kleb.pneumoniae	pos.	Kiser et al. 1956
Tusche, Eisenoxyd-saccharat	Ratte	2,5mg/ 100g KG	48h	Blutunters.: Tusche-Clearance	pos.	Benacerraf et al. 1956
Thorotrast	"		"	"	pos.	"
"	Maus	50mg iv.	30 min	Infekt.: E.coli	depr.	Howard et al. 1958
"	"	"	48h	"	pos.	"
"	Kan.			Blutunters.: ^{198}Au-Clearance	neg.	Haugen et al. 1969
Mg^{++}				Phagozytose in vitro	neg.	Metzger et al. 1967
"				"	pos.	Leirer et al. 1969
Ca^{++}				"	pos.	Myrvik et al. 1955, Bolis et al. 1971
Eisen				"	depr.	Gladstone 1971

2.3.3.1.9. Verschiedene

Substanz	Spez.	Dos. u. Appli.	Beg.	Testverfahren	Erg.	Autor
Yatren-Casein	Maus	0,5ml ip.	48h	Infekt.: E.insidiosa Blutunters.: Tusche-Clearance	neg. pos.	Buschmann et al. 1968 "
"	"	"	"	Bakt.-Clearance	pos.	"
"	"	"	"	Bakt.d.Serums	neg.	"
Natrium-Nucleat	"	100mg	24h	Infekt.: Proteus vulg., Past.multocida	pos.	Parfentjew 1953
Ribo-Nucleinsäure				Phagozytose in vitro	pos.	Ludany et al. 1955
Oberflächenakt.quaternäre Ammoniumverb.				"	pos.	Nungester et al. 1952
"	Maus	0,1-0,5 mg ip. 3x/Tg.	0	Infekt.: Pneumokokken, T.I	pos.	"
"	"	"	"	Pneumokokken, T. II,III	neg.	"
Bienengift 10^{-3}	Msch.	10 Tr./h	24h	Blutunters.: Bakterizidie d. defib.Vollblutes	pos.	Pfannenstiel 1952

Substanz	Spez.	Dos. u. Appli.	Beg.	Testverfahren	Erg.	Autor
Cholin	Ratte	0,2-1mg ip./sc.2x tgl/3Tg.	24h	Blutunters.: $CrP^{32}O_4$-Clearance	pos.	Heller 1953
"	"	1mg ip./ sc. 2 x tgl./3Tg.	"	Blutunters.: Tusche-Clearance	pos.	Heller 1955 Altura et a 1965
"	"	"	"	^{198}Au-Clearance	pos.	DiLuzio 1955
Cytostaticum (Zyklophos-phamid)	Maus	0,5mg ip.	3Tg.	Infekt.: MKS-Virus	depr.	Lübke 1971
"	"	"	5Tg.	"	pos.	"

3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

3.1. Material

3.1.1. Versuchstiere

1. Mäuse: Konventionelle, weibliche NMRI-Mäuse, Stamm Kisslegg, 25g schwer. Haltung erfolgte in Makrolonkäfigen, Fütterung mit Latz-Mäusefertigbrot und Wasser ad libitum.
2. Hühner: Weiße Leghornhennen, ca. 12 Wochen alt, 700-900g schwer und weiße Broiler-Masthähnchen, ca. 15 Wochen alt, 1500-1800g schwer.
3. Schweine: Institutseigene, veredelte Landschweine, 12 Wochen alt, ca. 25kg schwer.
4. Rinder, Pferde: Höhenfleckviehkühe, Warmblutpferd und Kreuzung aus Warmblut- und Fjord-Pferd aus institutseigener Zucht.

3.1.2. Bakteriensuspensionen

1. Listeria monocytogenes Serotyp I, ATCC 19 111.
Kultur: 16h bei 37°C in Brain-Heart-Infusion-Broth (Difco) bzw. auf Blutagarplatten.
Verdünnung: PBS + 0,1% Rinderserumalbumin.
2. Erysipelothrix insidiosa, ER XI Ffm.
Kultur: 24h bei 37°C in Dextrose-Bouillon bzw. auf Blutagarplatten.
Verdünnung: Physiologische Kochsalzlösung.
3.Salmonella typhimurium, institutseigener, im Rahmen der bakteriologischen Diagnostik isolierter Stamm.
Kultur: 24h bei 37°C in Standard-Nährbouillon bzw. auf Agarplatten.
Verdünnung: Physiologische Kochsalzlösung.
4. Staphylococcus epidermidis (Gaffkya tetragena), ATCC 10 875.
Kultur: 24h bei 37°C auf Blutagarplatten.
Verdünnung: Bakterien auf TC Medium mit 0,558g EDTA/ltr. aufnehmen, 10min. bei 1000U/min zentrifugieren; gewaschenes Sediment auf TC Medium ohne EDTA aufschwemmen, zentrifugieren und Sediment in TC Medium mit 0,15% Humanserumalbumin überführen. Einstellen der Konzentration auf ca. $3x10^{10}$ Keime/ml.

3.1.3. Zusammensetzung der verwendeten Lösungen

1. PBS (phosphat buffered saline) nach DULBECCO (p_H7,4)

NaCl	8,0 g
KCl	0,2 g
Na_2HPO_4	1,15g
KH_2PO_4	0,2 g
$CaCl_2$	0,1 g
$MgCl_2$	0,1 g

Aqua dest. ad 1000

Lösung steril filtrieren und bei 4°C aufbewhren!

2. TC 199 Medium

1000 ml Aqua dest.

11 g TC Medium 199 w/o Bicarbonate, dried (Difco)

0,35 g Natriumbicarbonat,

bei 37°C im Wasserbad lösen. Auf 1 Liter Lösung 0,5 ml Kanamycin (Fa. Grünenthal) beifügen!

3. Phosphatpuffer nach SØRENSEN

Lösung A: KH_2PO_4 9,073 g/Ltr.

Lösung B: $Na_2HPO_4 \cdot 2\ H_2O$ 11,87 g/Ltr.

124 Teile Lösung A + 1 Teil Lösung B

entsprechen einem $p_H$von 4,9.

3.1.4. Untersuchte Substanzen

3.1.4.1. Pflanzenextrakte

3.1.4.1.1.Extrakte aus Flores Arnicae cum cal. totum DAB 7

Flores Arnicae cum cal. totum DAB 7 von Arnika montana L. wurden durch die Apotheke der Tierärztlichen Fakultät bezogen. Jeweils 20g der getrockneten Blüten wurden im Starmix grob pulverisiert und sofort in 1ltr.-Erlenmeyerkolben unter Luft- und Lichtabschluß mit dem jeweiligen Extraktionsmittel versetzt. Nach Abschluß des jeweiligen Extraktionsverfahrens wurden die partikulären Bestandteile über ein Tuch abgesiebt und der erhaltene Extrakt geklärt und durch EKS I Seitz-Filter steril filtriert. Dann erfolgte die p_H-Wert-Bestimmung des jeweiligen Extraktes und die ev. Einstellung mit 0,1 n NaOH auf Werte zwischen 5,9 - 7,2.

Folgende Extraktionsverfahren kamen zur Anwendung:
(Die alkoholischen Extraktionen erfolgten mit äthanolischen Lösungen verschiedener Konzentrationen, wobei 96 %iger Äthanol als Ausgangslösung verwandt wurde).

1. 1 Gewichtsteil Arnika + 8 Gewichtsteile 2,5%ige wässrige Äthylalkohollösung (Verhältnis 1 : 9).
   Dauer der Extraktion: 8 Tage.
   Im weiteren gebrauchte Abkürzung:
   Abk.: Arn. 1 + 2,5% Alk.
2. Arnika + PBS (1 : 9).
   Dauer: 8 Tage.
   Abk.: Arn. 2 + PBS.
3. Arnika + PBS (1:9).
   Dauer: 1 Tag.
   Abk.: Arn. 3 + PBS - 1 Tag.
4. Arnika + 2% Äthylalkohol in PBS (1:9).
   Dauer: 8 Tage.
   Abk.: Arn. 4 + 2% Alk.
5. Arnika + 10% Äthylalkohol in PBS (1:9).
   Dauer: 8 Tage.
   Abk.: Arn. 5 + 10% Alk.
6. Arnika + 10% Äthylalkohol in PBS (1:9).
   Dauer: 1 Tag.
   Abk.: Arn. 6 + 10% Alk. -1Tag
7. Arnika + 10% Äthylalkohol in PBS (1:9).
   Dauer: 3 Tage.
   Abk.: Arn. 7 + 10% Alk. - 3 Tage.
8. Arnika + 10% Äthylakohol in PBS (1:9).
   Blüten bleiben unzerkleinert!
   Dauer: 8 Tage.
   Abk.: Arn. 8 + 10% Alk.-Unzerkleinert
9. Arnika + 30% Äthylalkohol in PBS (1:9).
   Dauer: 8 Tage.
   Abk.: Arn. 9 + 30% Alk.
10. Arnika + 50% Äthylalkohol in PBS (1:9).
    Dauer: 8 Tage.
    Abk.: Arn. 10 + 50% Alk.

11. Arnika + 50% Azeton in PBS (1:9).
    Dauer: 8 Tage.
    Abk.: Arn. 11 + 50% Azeton.
12. Arnika + 10 % Chloroform in PBS (1:9).
    Dauer: 8 Tage.
    Abk.: Arn. 12 + 10% Chlorof.-Extr. 1 u. 2
13. Arnika + 10% Chloroform in PBS (1:33).
    Dauer: 8 Tage.
    Abk.: Arn. 13 + Chlorof. 33.
14. Arnika-Tinktur DAB 7.
    Abk.: Arn. 14 -Tinktur.
15. Arnika + 1:10 000 Thimerosal (Fa. Schuchardt, München) in PBS (1:9).
    Dauer: 8 Tage.
    Abk.: Anr. 15 + Thimerosal
16. Arnikablüten wurden an drei Tagen je 30 min im Dampftopf auf 100°C erhitzt, dann mit PBS im Verhältnis 1:9 extrahiert.
    Dauer: 8 Tage.
    Abk.: Arn. 16 - Dampftopf.
17. Arnika wurde mit kochendem Aqua dest. (1:9) übergossen, 5 min bei 100°C im Wasserbad unter gelegentlichem Umrühren erhitzt und bis zum Abkühlen auf 30°C mit einer Schüttelmaschine bei 120 Umdrehungen/min geschüttelt. Anschließend erfolgte die Extraktion.
    Dauer: 2 Stunden.
    Abk.: Arn. 17 -Infus.
18. Arnika wurde mit kaltem Aqua dest. (1:9) übergossen, 30 min im siedenden Wasserbad unter gelegentlichem Umrühren erhitzt, bei 120 Umdrehungen/min geschüttelt und nach dem Abkühlen auf 55°C extrahiert.
    Dauer: 2 Stunden.
    Abk.: Arn. 18 - Dekokt.

Einige Extrakte unterlagen vor der Untersuchung einer weiteren Behandlung:

19. Arn. 4 + 2% Alk. wurde im Autoklaven 15 min auf 120°C erhitzt. Es sedimentierte ein weiß-gelber Niederschlag, der in einer Probe bei 3 000 U/min 5 Minuten lang abzentrifugiert wurde. Eine zweite Probe blieb unbehandelt.
Abk.: Arn. 19 -Autoklav mit Niederschlag bzw. ohne Niederschlag.

20. Arn. 5 + 10% Alk. wurde mit 1 n NaOH von p_H5,9 auf p_H11,5 eingestellt. Der entstehende weiß-gelbe Niederschlag wurde 5 min lang bei 3000 U/min abzentrifugiert, 3 x mit Aqua dest. gewaschen, erneut zentrifugiert und in physiologischer Kochsalzlösung aufgenommen. Er löste sich beim Rücktitrieren mit 1 n HCl bei p_H 6,1. Der Überstand wurde ebenfalls auf einen p_H von 6,1 eingestellt.
Abk.: Arn. 20 - Niederschlag bzw. Überstand.

21. Jeder Chloroformextrakt wurde vor Gebrauch 5 min lang bei 3000 U/min zentrifugiert und der Niederschlag verworfen.

22. Arn. 18 - Dekokt wurde 10 : 1 mit Chloroform versetzt, 1h bei Zimmertemperatur geschüttelt (120 U/min), über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt, dann 5 min lang bei 3000 U/min zentrifugiert. Nur der Überstand unterlag weiteren Untersuchungen.
Abk.: Arn. 22 - Dekokt + Chlorof.

23. Arn. 4 + 2% Alk. wurde 3h lang in der Beckmann-Ultrazentrifuge (Modell L 2 65B) bei 40 000 U/min zentrifugiert und der Überstand untersucht.
Abk.: Arn. 23 - Ultrazentrifuge.

24. a.) Sephadex G 50 (OP.Nr.7572, Fa. Pharmacia,Uppsala, Schweden), in Phosphatpuffer nach SØRENSEN suspendiert, wurde in eine Säule geschichtet (1,5cm Durchmesser und 60cm Länge). 30 ml Arn. 1 + 2,5% Alk., die mittels Dialyse bis auf 6 ml eingeengt worden waren, wurden aufgetragen und in 75 Fraktionen zu je 5 ml aufgefangen und anschließend im Beckmann-Spektralphotometer (Modell DB) bei den Wellenlängen 240,280,340 und 400nm gemessen.

b.) Eine zweite Säule wurde mit Sephadex G 200 (Lot.No. 5112, Pharmacia, Uppsala), suspendiert in Phosphatpuffer nach SØRENSEN, beschickt, 2ml nichtkonzentrierter Arn.1+2,5%Alk.-Extrakt aufgetragen und 75 Fraktionen des eluierten Arnika-Puffergemisches im Spektralphotometer bei den Wellenlängen 240, 280, 340 und 400 nm gemessen.
Ein Gemisch aus den Fraktionen 25-29 kam zur weiteren Untersuchung.
Abk.: Arn. 24 + Sephadex 200

Die Bestimmung der Trockensubstanz des Arn.1+2,5% Alk.-Extraktes und des Rohproteingehaltes von Trockensubstanz und Lösung wurden im Institut für Tierphysiologie, die Untersuchung auf pyrogene Stoffe im Institut für Pharmakologie und Toxikologie durchgeführt.

3.1.4.1.2.Extrakte aus Holunderbeeren (von Sambucus nigra)

1. Extraktion aus rohen Holunderbeeren.
Reife Holunderbeeren wurden im Starmix zerkleinert, der Saft wurde abgepreßt, geklärt und durch EKS I-Filter steril filtriert.
Abk.: Holunder roh

2. Extraktion aus gekochten Holunderbeeren.
350 g reife Holunderbeeren wurden mit 150 ml Aqua dest. übergossen, 20 min gekocht, die Flüssigkeit nach dem Erkalten auf 35°C abgepreßt, geklärt und steril filtriert.
Abk.: Holunder gekocht.

3.1.4.1.3.Extrakt aus Mate (od. Paraguay Tee von Ilex paraguariensis)

20 g Mate Pulver wurde mit 160 ml kochendem Aqua dest. übergossen, 5 min lang im siedendem Wasserbad unter gelegentlichem Umrühren erhitzt, nach dem Erkalten auf 35°C geklärt und der Extrakt steril filtriert.
Abk.: Mate - Infus

3.1.4.1.4.Sonstige Extrakte aus Pflanzen

1. Bacto-Phytohämagglutinin M(Contr. Nr. 55 2615, Difco Lab., Detroit, USA).
2. Bacto-Phytohämagglutinin P (Contr. Nr. 1099, Difco Lab., Detroit, USA).
3. All-trans-Lycopene, der rote Farbstoff der Tomate (Hofmann-La Roche, Grenzach).
   100 mg Lycopene wurden mit 2 ml Tween 80 bei Zimmertemperatur zu einer Paste verrieben; dann wurde tropfenweise physiologische Kochsalzlösung bis zu einer Endkonzentration von 10 mg/ml zugegeben.
4. Bromelin pract. aus Ananassa sativa (Nr. 15 250, Serva, Heidelberg).
5. Papain pract. aus Carica papaya (Nr. 31610, Serva, Heidelberg).
6. Echinacin aus Echinacea e planta (Nr. 2225, Dr. Madaus & Co., Köln).
7. Ferro-Farmetan (Nr. 710330, Dr. Rentschler & Co., Laupheim).

3.1.4.2. Kohlehydrate

I Dextrane

Hersteller: Pharmacia, Uppsala, Schweden.

1. Dextran 10 (Mol.Gew. 10 000, Lot.No.To.3205)
2. Dextran T40 (Mol.Gew. 40 000, Lot.No.To.9086)
3. Dextran 110 (Mol.Gew. 110 000, Lot.No.To.5404)
4. Dextran T250 (Mol.Gew. 250 000, Lot.No.To.8374)
5. Dextran T500 (Mol.Gew. 500 000, Lot.No.To.3207)
6. Dextran 2 000 (Mol.Gew. 2 000 000, Lot.No.To.6018)
7. DEAE-Dextran (Lot.No.To.1471)
8. Dextran-Sulfat 500 (Lot.No.To.4859)

II Sonstige

1. Glykogen (4202 LAB,Merck,Darmstadt)
2. Inulin (4733 LAB,Merck,Darmstadt)

3.1.4.3. Organextrakte und Proteine

1. Thymusrohextrakt vom Kalb.
   Thymus wurde von Schlachtkälbern entnommen, gekühlt und 20 min bei 24 000 U/min homogenisiert (Ultra-Turrex-Homogenisator), dann 3 min bei 2000 U/min zentrifugiert und der Überstand steril filtriert.
2. Zellsuspension von Hühnerembryofibroblasten aus instituts-eigenen Zellkulturen. Zellkonzentration $5x10^4$ Zellen/ml.
3. Amnionflüssigkeit vom Rinderfoetus, geklärt und steril filtriert.
4. Polyinosinsäure: Polycytidylsäure (1:1),
   (Nr.15 474, Boehringer, Mannheim).
   Abk.: Poly I:Poly C

3.1.4.4. Lipide

1. Cephalin aus Schafhirn (Nr. CE 014,Schuchardt,München).
2. Cholesterinoleat (Nr.1 339 889,Merck,Darmstadt).
3. Triolein aus der Apotheke der Tierärztl.Fak.
4. Terpentinöl-Balsam " " " " " "
5. Erdnußöl " " " " " "
6. Olivenöl " " " " " "

3.1.4.5. Verschiedene

1. Vitamin A 100 000 IE/ml in wässriger Suspension
   (Nr. 8 C 4537, Dr. Rentschler & Co.,Laupheim).
2. Urethan DAB 7 (Nr. 70316428,Merck,Darmstadt)
3. Sulfur colloidale HAB , D_4 (Deutsche Homöopathische Union)
4. Apis (Bienengift) HAB , D_4 (")
5. Aconitum HAB, D_2 (")
6. Brucellenflüssigkeit, Abfallprodukt bei der Impfstoff-herstellung; unbekannte Zusammensetzung (Hersteller: Philips-Duphar,Weesp).

3.2. Methodik

3.2.1. Phagozytosetestverfahren

3.2.1.1. Versuche an Albinomäusen

Das Verfahren basiert auf der Bestimmung der Ausscheidungsrate von Kohlepartikeln aus dem zirkulierenden Blut (Methode nach BIOZZI, BENACERRAF und HALPERN 1953). Intravenös injizierte Partikel werden von den Kupfferschen Sternzellen der Leber, den Sinusendothelien und retikulären Zellen der Milz sowie des Knochenmarks abgefangen. Die Eliminierungsgeschwindigkeit dieser Partikel aus dem Blutkreislauf kann als Kriterium für die Bestimmung des Funktionszustandes dieser Zellen des RES herangezogen werden.
Den NMRI-Mäusen wurde die zu untersuchende Substanz auf verschiedene Weise und in verschiedenen Zeitabständen appliziert und die Phagozytoserate bestimmt. Zur Injektion gelangte die Rußdispersion C 11/1431a der Fa.Günther Wagner, Hannover, die 10% Gasruß (Teilchengröße 200 -300Å), 4,3% Fischleim und 1% Karbolsäure in destilliertem Wasser gelöst enthält. Vor Gebrauch wurde sie jeweils 15 min lang bei 3000 U/min zentrifugiert, um ev. vorhandene größere Partikel zu entfernen.
Die Aufstellung einer Eichkurve erfolgte unter Zusatz verschiedener Mengen der Rußdispersion zu einer konstanten Menge hämolysierten Mäuseblutes und anschließender Messung der Extinktion im Spektralphotometer bei 675 nm Wellenlänge.
Im Hauptversuch erhielten die 25g schweren Albinomäuse je 0,25 ml einer 1,6%igen, mit 1%iger warmer Gelatinelösung verdünnter Rußdispersion intravenös appliziert. Die Rußkonzentration in den verwendeten Mäusen betrug demnach 16mg/100g Kgw. Nach Ablauf von 1,5,10,15 und 20 min nach der Injektion wurden jeder Maus jeweils 0,025 ml Blut aus dem retroorbitalen Venenplexus mittels heparinisierter Kapillaren entnommen, in 3ml einer 0,1%igen Sodalösung hämolysiert und die Extinktion bei 675 nm gemessen. Mit Hilfe der Eichkurve wurden die ermittelten Extinktionswerte in mg Kohle/10ml Blut umgerechnet, logarithmiert und für sämtliche Werte einer

Versuchs- bzw. Kontrollgruppe die Regression berechnet. Der Regressionskoeffizient ist ein Maß-Phagozytoseindex K und gibt die Ausscheidungsgeschwindigkeit der Kohlepartikel aus dem Blutkreislauf an.

3.2.1.2. Versuche an Hühnern

Zur Ermittlung des Einflusses verschiedener Substanzen auf die Phagozytoserate beim Huhn erhielten 700-900 g schwere weiße Leghornhennen und 1500-1800 g schwere Broilermasthähnchen das Präparat auf verschiedene Weise appliziert. Die Kontrollen wurden entsprechend mit physiologischer Kochsalzlösung behandelt. In bestimmten Zeitabständen nach Applikation des Präparates erhielten sowohl die Versuchstiere als auch die Kontrolltiere 22 mg Kohlepartikel pro 100 g Kgw in Form der unverdünnten Rußdispersion C 11/1431a intravenös appliziert. Nach Ablauf von 1,5,10,15 und 20 min nach der Injektion wurden jedem Huhn jeweils 0,025 ml Blut aus den Hautvenen im Brustbereich mittels heparinisierter Kapillaren entnommen, in 3ml einer 0,1%igen Sodalösung hämolysiert und die Extinktion bei 675 nm im Spektralphotometer gemessen. Mit Hilfe einer Eichkurve wurden die ermittelten Extinktionswerte in mg Kohle/10ml Blut umgerechnet, logarithmiert und für sämtliche Werte einer Versuchs- bzw. Kontrollgruppe die Regression berechnet. Der Regressionskoeffizient ist der Phagozytoseindex K.

3.2.1.3. Versuche an Großtieren

Die bisher geschilderten Verfahren zur Bestimmung der Phagozytoserate sind in ihrer Anwendung auf kleine Versuchstiere beschränkt. Um auch bei Großtieren zu befriedigenden Ergebnissen zu gelangen, wurde die Phagozytoseaktivität der Leukozyten des Blutes in vitro bestimmt. Pferden, Rindern und Schweinen wurden vor und nach der Applikation des resistenzsteigernden Präparates ca. 100 ml Blut entnommen, das in silikonisierten Zentrifugenröhrchen aufgefangen wurde, die je 2ml 10%ige EDTA enthielten. Dem defibrinierten Blut wurde 50ml Haemaccel (OP.Nr. 2795, Behring-

werke, Marburg a.d.L.) zugesetzt und die Röhrchen 90 min bei 37°C inkubiert. Die weitere Sedimentation bei Zimmertemperatur erfolgte 45 min lang bei 45° Neigung, dann 45 min lang in senkrechter Stellung. Von der oberen Sedimentationsschicht wurden von jeder Probe ca. 10-15ml, möglichst ohne Erythrozyten, abgehoben und 5 min lang bei 1000 U/min zentrifugiert. Das Sediment wurde in 10 ml TC Medium mit 0,558 g EDTA/Liter aufgenommen, 5 min lang stehengelassen und anschließend ebensolange bei 1000 U/min zentrifugiert. Das Sediment wurde in TC Medium ohne EDTA aufgeschwemmt, zentrifugiert und in 2 ml TC Medium mit 0,15% Humanserumalbumin überführt.
Um die Anzahl der Leukozyten/ml zu ermitteln, wurden 0,1ml der Zellsuspension mit 4 ml Kristallviolett verdünnt, die Leukozyten mit Hilfe der "Thoma-Zeisschen" Zählkammer ausgezählt und die Leukozytenkonzentration der Suspension errechnet.
Zu gleichen Teilen wurde die Zellsuspension mit der vorbereiteten Staphylococcus epidermidis (Gaffkya tetragena) -Suspension gemischt und 20 min bei 37°C inkubiert. Nach Anfertigung eines Ausstriches und seiner Trocknung erfolgte die Färbung nach PAPPENHEIM.

3.2.2. Infektionsversuche an Albinomäusen

Um eine Beeinflussung der allgemeinen Widerstandsfähigkeit durch die zu testenden Präparate nachzuweisen, wurde die Überlebensrate nach künstlichen Infektionen mit mäusepathogenen Erregern ermittelt.

3.2.2.1. Testinfektion mit Erysipelothrix insidiosa

Am ersten Versuchstag wurden 28 Mäuse mit dem Resistenzpräparat s.c.behandelt, 28 Kontrollmäuse erhielten dieselbe Menge physiologische Kochsalzlösung s.c.
Am nächsten Tag erfolgte dieselbe Behandlung i.p.
Am dritten Tag wurden sowohl die Mäuse der Versuchsgruppe als auch die der Kontrollgruppe in 7 Gruppen zu je 4 Tieren

aufgeteilt und mit jeweils 0,5 ml Rotlaufserum in verschiedenen Verdünnungsstufen s.c. behandelt Nach einer Stunde erhielt jede Maus $4x10^6$ Keime in 0,3 ml physiologische Kochsalzlösung i.p. injiziert. An den folgenden 10 Tagen wurden alle Mäuse täglich kontrolliert und die Ergebnisse protokolliert.

3.2.2.2. Testinfektion mit Listeria monocytogenes
An den ersten beiden Versuchstagen wurden je 25 Versuchs- und Kontrollmäuse mit dem zu testenden Präparat bzw. physiologischer Kochsalzlösung s.c. bzw. i.p. behandelt. 24h später erfolgte eine Teilung in Gruppen mit je 5 Tieren und die intraperitoneale Verimpfung von 0,3 ml Listiensuspension in unterschiedlicher Konzentration.

3.2.2.3. Testinfektion mit Salmonella typhimurium
Zur Bestimmung der Beeinflussung der Resistenz gegenüber einem gramnegativen Keim wurden die Mäuse 2 Tage lang mit dem Resistenzpräparat bzw. physiologischer Kochsalzlösung behandelt und am 3. Tag mit 0,3 ml der Salmonellensuspension in verschiedenen Verdünnungen i.p. infiziert.

3.2.3. Toxizitätsuntersuchungen
Alle verwendeten Extrakte und Substanzen unterlagen vor ihrer Untersuchung auf eine mögliche Resistenzsteigerung einer Bestimmung ihrer Toxizität für Mäuse, Hühner und Großtiere.
Bei Mäusen wurde die Konzentration des Arnikaextraktes Arn. 12+10% Chlorof., Extr. 2 ermittelt, die 50% der Tiere innerhalb von 3 Tagen nach intraperitonealer Applikation tötete.
Hühner erhielten am 1. Versuchstag je 2-10 ml Arn. 2+2,5%Alk. s.c. und am 2. Versuchstag diesselbe Menge i.p.
Schweinen wurde an zwei Tagen je 8ml Arn. 12+10% Chlorof., Extr. 1 in der Verdünnung 1:50 s.c. bzw. i.m. injiziert.
Rinder und Pferde erhielten an zwei Tagen 30 bzw. 15 ml desselben Extraktes s.c. bzw. i.m. Das Allgemeinbefinden der Tiere wurde nach den Injektionen bis zum Abschluß der Versuche mehrmals täglich kontrolliert.

3.3. Ergebnisse

3.3.1. Ergebnisse der Tests auf Phagozytoseaktivität bei Mäusen

Die folgenden Tabellen geben einen Überblick über die Beeinflussung der Phagozytoserate durch die getesteten Präparate, die ihren Ausdruck findet im Phagozytoseindex K.

In der ersten Spalte werden die Extrakte und Substanzen und ihre ev. Verdünnungen aufgeführt. Spalte 2 gibt die Applikationsart an. In Spalte 3 wird auf den zeitlichen Abstand zwischen Beginn des Testverfahrens und der letzten Applikation hingewiesen. Es folgen die Zahl der untersuchten Meßwerte und der Phagozytoseindex K x 1000 ± Standardabweichung.

3.3.1.1. Arnikaextrakte

Extrakt	Applikation	Abstand	Meßwert	Phago.-Index K x 1000 ± Standardabw.
Arn.1+2,5%Alk. p_H 4,1	0,5ml ip.	48h	25	34,101 ± 3,1
"	0,3ml sc. 24h ⟶ 0,3ip.	24h	29	43,466 ± 2,3
Arn.1+2,5%Alk. p_H 7,0	"	"	15	44,547 ± 4,9
Arn.2+PBS p_H 6,5	"	"	30	46,347 ± 3,9
Arn.2+PBS Verd. 1:2	"	"	5	40,177 ± 3,4
Arn.2+PBS Verd. 1:4	"	"	10	43,114 ± 3,6

Extrakt	Applikation	Abstand	Meßwert	Phago.-Index K x 1000 ± Standardabw.
Arn.2+PBS Verd. 1:8	0,3ml sc. 24h ⟶0,3 ip.	24h	10	44,441 ± 3,0
Arn.2+PBS Verd. 1:16	"	"	"	37,695 ± 2,0
Arn.2+PBS Verd. 1:32	"	"	"	40,204 ± 4,0
Arn.2+PBS Verd. 1:64	"	"	15	45,943 ± 3,0
Arn.2+PBS p_H 6,5	"	2Tg.	10	40,345 ± 3,1
"	"	4Tg.	15	30,628 ± 2,1
"	"	8Tg.	15	18,105 ± 2,2
"	0,3ml sc. 24h ⟶ 0,3ip. 8Tg. ⟶ 0,3sc.	24h	10	27,204 ± 1,7
"	An 3 Tg. 6ml per os	0	10	20,938 ± 1,0
Arn.3+PBS- 1Tg., p_H 6,4	0,3ml sc. 24h → 0,3 ip.	24h	25	34,878 ± 2,8
Arn.4+2%Alk. p_H 6,2	"	"	20	37,628 ± 2,3

Extrakt	Applikation	Abstand	Meßwert	Phago.-Index K x 1000 ± Standardabw.
Arn.4+2%Alk. p_H 6,2	0,5ml sc.	48h	15	47,962 ± 4,7
"	0,3ml sc.	24h	10	29,435 ± 4,5
"	0,3ml ip.	"	15	22,289 ± 4,6
"	"	12h	15	14,310 ± 1,3
"	"	1h	15	15,251 ± 1,2
"	0,1ml iv.	24h	15	20,444 ± 1,9
"	0,2ml iv.	"	15	25,112 ± 2,5
"	0,3ml iv.	"	20	16,596 ± 0,8
"	An 8Tg. 50ml per os	0	20	18,343 ± 0,6
Arn.4+2%Alk. Verd. 1:50	0,3ml sc. 24h → 0,3 ip.	24h	10	54,216 ± 4,3
Arn.4+2%Alk. Verd. 1:100	"	"	15	52,287 ± 3,7

Extrakt	Applikation	Abstand	Meßwert	Phago.-Index K x 1000 ± Standardabw.
Arn.4+2%Alk. Verd. 1:500	0,3ml sc. 24h → 0,3 ip.	24h	10	44,019 ± 3,0
Arn.4+2%Alk. Verd. 1:1000	"	"	15	37,100 ± 4,1
Arn.4+2%Alk. p_H 6,2	0,3ml sc. 24h → 0,3 ip. 8Tg. 0,3 ip.	"	15	19,730 ± 4,5
Arn.5+10%Alk. p_H 6,5	0,3ml sc. 24h → 0,3 ip.	"	14	42,036 ± 2,0
Arn.5+10%Alk. Verd. 1:10	"	"	15	39,328 ± 4,4
Arn.5+10%Alk. Verd. 1:50	"	"	15	26,819 ± 5,8
Arn.5+10%Alk. Verd. 1:100	"	"	15	28,013 ± 4,5
Arn.6+10%Alk. 1Tg., p_H 6,5	"	"	20	32,047 ± 3,6
Arn.7+10%Alk. 3Tg., p_H 6,3	"	"	15	26,874 ± 2,5
Arn.8+10%Alk. Unzerkleinert, p_H 6,1	"	"	20	46,987 ± 2,6

Extrakt	Applikation	Abstand	Meßwert	Phago.-Index K x 1000 ± Standardabw.
Arn.9+30%Alk. Verd.1:50	0,3ml sc. 24h → 0,3 ip.	24h	10	25,443 ± 2,4
Arn.10+50%Alk. Verd. 1:50	"	"	14	19,678 ± 2,3
Arn.11+50% Azeton, Verd. 1:50	"	"	20	21,096 ± 3,4
Arn.12+10% Chlorof.,Extr.1 Verd.1:50	"	"	11	67,386 ± 5,6
Arn.12+10% Chlorof.,Extr.2 Verd.1:50	"	"	14	56,171 ± 4,3
Arn.13+10% Chlorof., 32 Verd.1:50	"	"	15	52,696 ± 4,7
Arn.14-Tinktur Verd. 1:50	"	"	10	17,022 ± 1,8
Arn.15-Thimerosal, Verd.1:4	"	"	10	37,446 ± 6,3
Arn.15-Thimerosal,Verd.1:50	"	"	15	40,670 ± 1,6
Arn.16-Dampftopf,p_H 6,4	"	"	20	32,638 ± 2,0

Extrakt	Applikation	Abstand	Meßwert	Phago.-Index K x 1000 ± Standardabw.
Arn.16-Dampftopf,Verd.1:50	0,3ml sc. 24h → 0,3 ip.	24h	20	31,233 ± 3,2
Arn.17-Infus p_H 6,7	"	"	15	40,268 ± 5,0
Arn.17-Infus Verd. 1:50	"	"	20	38,745 ± 3,4
Arn.17-Infus Verd. 1:100	"	"	15	45,110 ± 3,4
Arn.17-Infus Verd. 1:500	"	"	15	22,485 ± 1,5
Arn.17-Infus Verd.1:1000	"	"	20	22,314 ± 2,1
Arn.17-Infus Verd. 1:50	0,3ml ip.	1h	20	23,650 ± 2,4
Arn.17-Infus Verd. 1:50	"	5h	20	28,937 ± 2,1
Arn.18-Dekokt Verd. 1:50	0,3ml sc. 24h → 0,3 ip.	24h	15	57,762 ± 3,8
Arn.18-Dekokt Verd. 1:100	"	"	20	29,751 ± 4,2
Arn.18-Dekokt Verd. 1:50	0,3ml sc. 24h → 0,3 sc.	"	15	32,318 ± 3,8

Extrakt	Applikation	Abstand	Meßwert	Phago.-Index K x 1000 ± Standardabw.
Arn.18-Dekokt Verd. 1:50	0,3ml sc.	24h	15	30,192 ± 2,2
"	"	12h	15	27,201 ± 1,6
"	"	3h	20	23,421 ± 1,9
Arn.19-Autoklav, mit Niederschlag p_H 6,7	0,3ml sc. 24h → 0,3 ip.	24h	15	36,503 ± 4,6
Arn.19-Autoklav, ohne Niederschl. p_H 6,4	"	"	15	37,028 ± 3,1
Arn.20-Niederschlag, p_H 6,1	"	"	15	31,738 ± 1,6
Arn.22-Dekokt + Chlorof. Verd. 1:40	"	"	20	56,749 ± 2,0
Arn.23-Ultrazentrifuge p_H 6,2	"	"	10	39,550 ± 3,8
Physiol.Kochsalzlsg.	0,5ml ip.	"	45	19,470 ± 2,8
"	0,3ml sc.	48h	35	21,902 ± 3,0

3.3.1.2. Andere Pflanzenextrakte

Extrakt	Applikation	Abstand	Meßwert	Phago.-Index K x 1000 ± Standardabw.
Holunder-roh Verd.1:8 mit physiol.NaCl	0,3ml sc. 24h → 0,3 ip.	24h	25	16,947 ± 1,7
Holunder-gekocht Verd. 1:8	"	"	25	21,735 ± o,6
Mate,Verd.1:4	"	"	20	25,999 ± 2,2
PHA - M	0,25ml ip.	48h	30	22,643 ± 2,3
PHA - P	"	"	44	20,592 ± 1,5
Lykopene	1mg in 0,1 ml ip.	"	25	13,462 ± 1,5
"	3mg in 0,3 ml sc. 24h → 0,3ml ip.	24h	30	23,172 ± 1,9
Bromelin	0,25mg in 0,3ml sc. 24h → 0,3 ip.	"	10	36,139 ± 1,8
Papain	1mg in 0,3 ip.	48h	25	15,244 ± 1,1

Extrakt	Applikation	Abstand	Meßwert	Phago.-Index K x 1000 ± Standardabw.
Papain	3mg in 0,3 ml sc. 24h → 0,3 ip.	24h	30	18,956 ± 1,4
Ferro-Farmetan	0,3ml sc. 24h → 0,3 ip.	"	38	22,721 ± 4,1
Echinacin	0,1ml sc. 24h → 0,1 ip.	"	25	23,561 ± 4,2
physiol.NaCl	0,5ml ip.	"	45	19,470 ± 2,8

3.3.1.3. Kohlenhydrate

Substanz	Applikation	Abstand	Meßwert	Phago.-Index K x 1000 ± Standardabw.
Dextran 10	50mg in 0,3 ml sc. 24h →0,3 ip.	24h	30	20,753 ± 0,8
Dextran T40	"	"	30	31,084 ± 3,5
Dextran 110	"	"	30	34,267 ± 4,9
Dextran T250	"	"	29	34,950 ± 1,3
Dextran T500	"	"	20	50,781 ± 3,2
Dextran 2 000	"	"	30	55,921 ± 5,1
Dextran T500	"	2Tg.	20	34,499 ± 3,5
"	"	4Tg.	20	34,174 ± 4,3
"	"	8Tg.	20	23,375 ± 2,8
"	" 8Tg. → 0,3ip.	24h	20	26,774 ± 3,7

Substanz	Applikation	Abstand	Meßwert	Phago.-Index K x 1000 ± Standardabw.
Dextran T 500 (12,5mg)	0,3ml sc. 24h → 0,3ip.	24h	10	36,451 ± 4,5
Dextran T 500 (3,1mg)	"	"	15	24,546 ± 3,3
Dextran T 500 (0,8mg)	"	"	15	26,295 ± 3,5
Dextran T 500 (0,4mg)	"	"	10	24,498 ± 1,4
Dextran-Sulfat 500	2mg in 0,3ml sc. 24h → 0,3 ip.	"	20	11,682 ± 4,8
"	1mg in 0,3ml sc. 24h → 0,3 ip.	"	15	10,209 ± 2,0
DEAE-Dextran	"	"	15	12,563 ± 2,3
"	0,5mg in 0,3ml sc. 24h → 0,3 ip.	"	10	21,919 ± 6,1
Inulin	50mg in 0,3ml sc. 24h → 0,3 ip.	"	30	15,536 ± 1,8
Glykogen	"	"	40	33,093 ± 2,1
Physiol.NaCl. Lösung	0,5ml ip.	"	45	19,470 ± 2,8

3.3.1.4. Organextrakte und Proteine

Substanz	Applikation	Abstand	Meßwert	Phago.-Index K x 1000 ± Standardabw.
Thymusextrakt	0,3ml sc. 24h → 0,3 ip.	24h	30	19,250 ± 1,5
Fibroblasten	"	"	30	15,704 ± 1,5
Amnion	"	"	15	22,487 ± 2,3
Physiol.NaCl	"	"	30	18,856 ± 0,7

3.3.1.5. Lipide

Cephalin	15mg in 0,3ml sc. 24h ⟶0,3 ip.	24h	30	39,376 ± 4,1
Cholesterin-oleat	4mg in 0,3ml sc. 24h → 0,3 ip.	"	25	19,990 ± 1,9
Triolein	0,3ml sc. 24h → 0,3 ip.	"	25	19,712 ± 2,2
Terpentinöl Verd. 1:16	"	"	25	24,583 ± 1,6
Olivenöl	"	"	35	20,479 ± 2,8
Erdnußöl	"	"	30	16,484 ± 1,9
Physiol.NaCl	0,5ml ip.	"	45	19,470 ± 2,8

3.3.1.6. Verschiedene Substanzen

Substanz	Applikation	Abstand	Meßwert	Phago.-Index K x 1000 ± Standardabw.
Urethan	0,6mg in 0,3ml ip.	48h	25	20,838 ± 2,8
"	0,625mg in 0,3ml sc. 24h → 0,3 ip.	24h	25	18,776 ± 1,5
"	1,25mg in 0,3ml sc. 24h → 0,3 ip.	"	34	18,952 ± 1,4
Aconitum D_2 Verd. 1:8	0,1ml sc. 24h → 0,1 ip.	"	35	21,110 ± 2,4
Sulfur D_4	0,2ml sc. 24h → 0,2 ip.	"	9	23,72 ± 1,3
Apis D_4	"	"	24	17,617 ± 2,3
Physiol.NaCl	"	"	30	21,902 ± 3,0

3.3.1.7. Mischpräparate

Präparat	Applikation	Abstand	Meßwert	Phago.-Index K x 1000 ±Standardabw.
Arn.1+2,5%Alk. + Dextran T250 1:1	0,3ml sc. 24h → 0,3 ip.	24h	20	49,302 ± 3,5
Arn.1+2,5%Alk. + Dextran T250 + Bromelin,1:1:1	"	"	25	56,806 ± 4,4
Arn.2+PBS + Dextran T500 + Brucellenfl., 4:1:4	"	"	35	21,072 ± 1,7
PHA-P + Urethan	0,25ml ip. + 0,6mg in 0,3 ip.	48h	35	9,496 ± 3,2
PHA-P + Brucellenfl.	0,25ml ip. + 0,3 ip.	"	20	22,642 ± 4,3
PHA-P + Urethan in Brucellenfl. (5mg/10ml)	0,25ml ip. + 0,3ml ip.	"	35	17,314 ± 1,4
PHA-M + Brucellenfl.	0,25ml ip. + 0,3ml ip.	"	25	28,139 ± 3,3
Urethan in Brucellenfl.	0,3ml ip.	"	30	21,491 ± 1,8
Physiol.NaCl-Lösung	0,5ml ip.	"	45	19,470 ± 2,8

3.3.2. Ergebnisse der Tests auf Phagozytoseaktivität bei Hühnern

3.3.2.1. Arnikaextrakt

Extrakt	Applikation	Abstand	Meßwert	Phago.-Index K x 1000 ± Standardabw.
Arn.1+2,5%Alk. p_H 6,5	10ml sc. 24h → 10ml ip.	24h	15	44,299 ± 5,4
"	2ml sc. 24h → 2ml ip.	"	5	63,442 ± 5,5
"	10ml sc.	48h	5	33,101 ± 4,6
"	3ml sc.	"	10	43,858 ± 3,1
Physiol. NaCl.-Lsg.	10ml sc. 24h → 10ml ip.	24h	10	25,194 ± 4,9

3.3.2.2. Dextran

Dextran T250	1,67g in 10ml sc.	48h	5	18,812 ± 5,1
"	1,67g in 10ml ip.	"	5	30,881 ± 4,5
"	0,82g in 5ml ip.	"	5	33,537 ± 5,8
"	0,82g in 5ml sc.	"	5	23,420 ± 3,1
"	0,82g in 5ml sc. 24h → 5ml ip.	24h	10	31,003 ± 4,9
Physio.NaCl	10ml sc. 24h	"	10	25,194 ± 4,9

3.3.2.3. Vitamin A

IE Vitamin A	Applikation	Abstand	Meßwert	Phago.-Index K x 1000 ± Standardabw.
10 000 IE	in 2ml ip. 24h ⟶ 2ml ip. 24h ⟶ 2ml ip.	2h	15	51,440 ± 3,0
50 000 IE	"	"	15	48,394 ± 3,2
100 000 IE	in 2ml ip.	3h	10	43,321 ± 2,7
Physiol. NaCl. Lösung	2ml ip. 24h ⟶ 2ml ip. 24h ⟶ 2ml ip.	"	15	45,098 ± 5,3

3.3.3. Ergebnisse der Tests auf Phagozytoseaktivität bei Großtieren

Die Auswertung der Phagozytoserate von Leukozyten aus dem Blut von Pferd und Schwein wurde so vorgenommen, daß 100 polymorphkernige Leukozyten eines Ausstriches gezählt und die Phagozytoseaktivität ermittelt wurde. Die Phagozytoseaktivität ergibt sich aus dem Produkt von Phagozytoseindex und Aviditätsindex. Der Phagozytoseindex ist der Prozentsatz von Polymorphkernigen, die Bakterien aufgenommen haben. Aviditätsindex ist die mittlere Anzahl von Bakterien in diesen Zellen. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Ergebnisse der Phagozytoseaktivität bei Pferd und Schwein.

PH I =Phagozytoseindex
A I =Aviditätsindex
PH A = PH I x A I = Phagozytoseaktivität
Testpräparat: Arnika 12 + 10% Chloroform, Extr.1, Verd.1:50

Tierart	Applikation	Abstand	PH I	A I	PH A
Pferd 1 (Fox)	30ml sc. 24h → 30ml sc.	24h	0,93	6,1	5,67
Pferd 1	Kontrollblut		0,74	4,21	3,12
Schwein1 (Ohrm.2)	8ml sc. 24h → 8ml sc.	24h	0,92	9,02	8,30
Schwein1	Kontrollblut		0,84	4,88	4,10
Schwein2 (Ohrm.7)	8ml im. 24h → 8ml im.	24h	0,83	5,60	4,65
Schwein2	Kontrollblut		0,80	3,62	2,90

Die Blutproben folgender Tiere konnten nicht ausgewertet werden, z.T. wegen einer Lipämie, z.T. wegen nicht befriedigender Anreicherung der Leukozyten:

Tierart	Testpräparat	Applikation
Pferd 2 (Strolch)	Arn. 12+10% Chlorof., Extr.1, Verd. 1:50	15 ml im. 24h → 15ml im.
Rind 1 (Ohrm.117)	"	"
Rind 2 (Ohrm.114)	"	30ml sc. 24h → 30ml sc.

3.3.4. Ergebnisse der Infektionsversuche an Albinomäusen

Bei allen Infektionsversuchen wurde nach folgendem Schema verfahren:

	1.Versuchstag	2.Versuchstag	3.Versuchstag
Versuchstiere	0,3ml des Resistenzpräp. sc.	0,3ml ip.	0,3ml der Bakteriensuspension ip.
Kontrolltiere	0,3ml physiol. NaCl-Lsg. sc.	0,3ml ip.	0,3ml der Bakteriensuspension ip.

3.3.4.1. Ergebnisse der Testinfektion mit E.insidiosa
Resistenzpräparat: Arn. 1+2,5%Alk.
Am 3. Versuchstag erhielt jede Maus zusätzlich 0,5 ml Rotlaufserum in verschiedener Verdünnung.
Keimmenge/Maus: 4×10^6

Serumverdünnung	Versuchstiere nach 10 Tagen gestorben/lebend	Kontrolltiere nach 10 Tagen gestorben/lebend
1:33	1/3	0/4
1:50	1/3	1/3
1:66	2/2	2/2
1:100	2/2	4/0
1:132	3/1	4/0
1:200	3/1	4/0
1:264	3/1	4/0

Berechnet wurde das harmonische Mittel der mittleren Absterbegeschwindigkeit. Es ergaben sich folgende Werte:
Kontrolltiere: $9{,}242 \overset{d}{-}$ (Tage)
Versuchstiere: $13{,}311 \overset{d}{-}$ (Tage)

3.3.4.2. Ergebnisse der Testinfektion mit L.monocytogenes
Versuch 1:
Resistenzpräparat: Arn. 1+2,5% Alk. (0,15ml) +
Dextran T 500 (25mg in 0,15ml)

Keimmenge/Maus	Versuchstiere nach 10 Tagen gestorben/lebend	Kontrolltiere nach 10 Tagen gestorben/lebend
$8x10^6$	3/2	5/0
$8x10^5$	2/3	5/0
$8x10^4$	0/5	1/4
$8x10^3$	0/5	0/5
$8x10^2$	0/5	0/5

Folgendes Ergebnis ergab sich aus der Berechnung der LD_{50} nach Spearman-Kärber:
Versuchstiere: $7{,}99x10^6$
Kontrolltiere: $7{,}99x10^5$

Versuch 2:

Resistenzpräparat: Arnika 18 - Dekokt, Verd. 1:50

Keimmenge/ Maus	Versuchstiere nach 10 Tagen gestorben/lebend	Kontrolltiere nach 10 Tagen gestorben/lebend
$7x10^{12}$	5/0	5/0
$7x10^{11}$	4/1	5/0
$7x10^{10}$	0/5	4/1
$7x10^{9}$	0/5	4/1
$7x10^{8}$	0/5	0/5

Die Berechnung der LD_{50} nach Spearman-Kärber ergibt folgende Werte:
Versuchstiere: $7x10^{11}$
Kontrolltiere: $7x10^{9}$

Versuch 3:

Resistenzpräparat: Arnika 18 - Dekokt, Verd. 1:50

Keimmenge/ Maus	Versuchstiere nach 10 Tagen gestorben/lebend	Kontrolltiere nach 10 Tagen gestorben/lebend
$1x10^{10}$	3/0	3/0
$5x10^{9}$	3/0	3/0
$1x10^{9}$	1/2	3/0
$5x10^{8}$	0/3	2/1

Ergebnis der Bestimmung der LD_{50} nach Spearman-Kärber:
Versuchstiere: $1,12x10^{8}$
Kontrolltiere: $1,41x10^{9}$

3.3.4.3. Ergebnisse der Testinfektion mit S.typhimurium

Versuch 1:

Resistenzpräparat: Arn.5+10% Alk.

Keimmenge/ Maus	Versuchstiere nach 10 Tagen gestorben/lebend	Kontrolltiere nach 10 Tagen gestorben/lebend
$2{,}31 \times 10^9$	3/1	4/0
$1{,}155 \times 10^8$	1/3	4/0
$2{,}31 \times 10^8$	1/3	2/2
$2{,}31 \times 10^7$	0/4	0/4
$2{,}31 \times 10^6$	0/4	0/4

Ergebnis der Bestimmung der LD_{50} nach Spearman-Kärber:

Versuchstiere: $7{,}30 \times 10^9$
Kontrolltiere: $1{,}3 \times 10^8$

Versuch 2:

Resistenzpräparat: Dextran T500 (50mg in 0,3ml physiologischer Kochsalzlösung)

Keimmenge/ Maus	Versuchstiere nach 10 Tagen gestorben/lebend	Kontrolltiere nach 10 $T_a$gen gestorben/lebend
$2{,}31 \times 10^9$	4/0	4/0
$1{,}155 \times 10^8$	2/2	4/0
$2{,}31 \times 10^8$	2/2	2/2
$2{,}31 \times 10^7$	0/4	0/4
$2{,}31 \times 10^6$	0/4	0/4

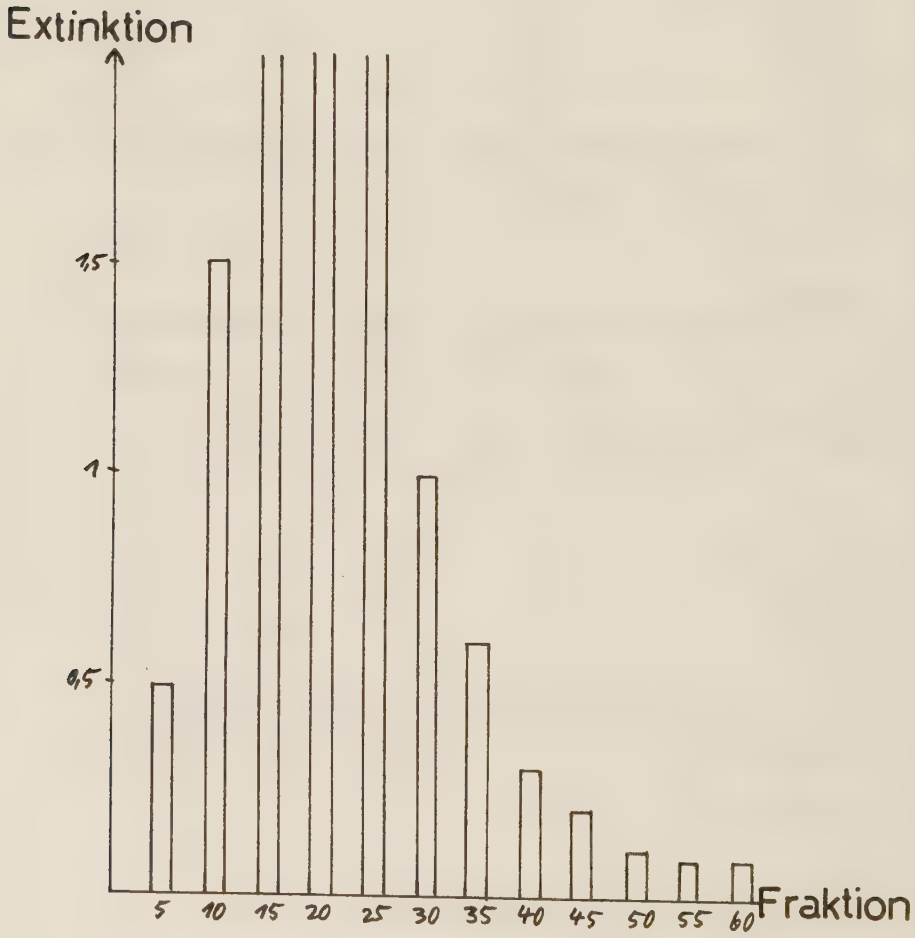
Die Berechnung der LD_{50} nach Spearman-Kärber ergibt folgende Werte:

Versuchstiere: $2{,}3 \times 10^8$
Kontrolltiere: $1{,}3 \times 10^8$

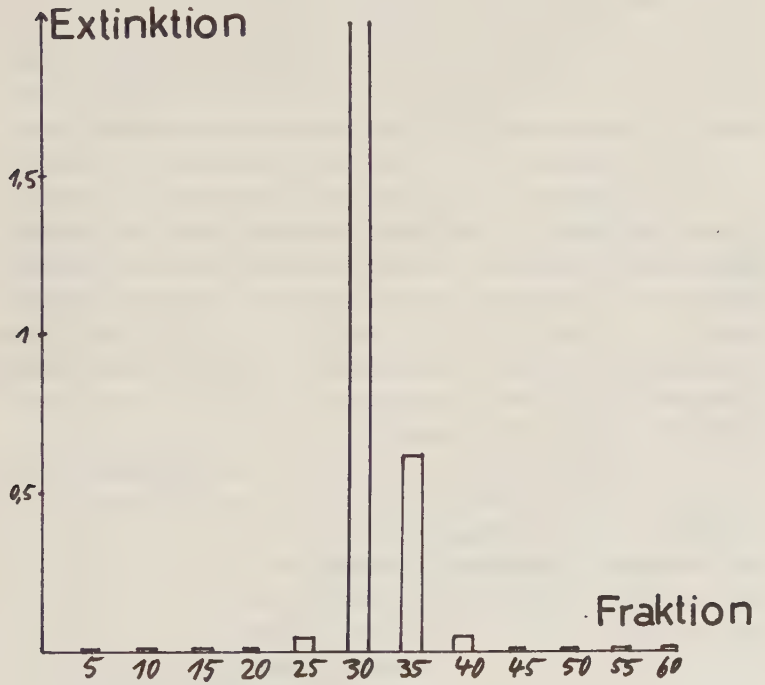
3.3.5. Ergebnisse der Sephadex-Gelfiltration

1. Sephadex - G 50 - Gelfiltration mit 6ml Arn. 1+2,5% Alk. (Konzentrat aus 30 ml).

Das Ergebnis veranschaulicht Abbildung 1, die von jeder fünften gemessenen Fraktion die Extinktion bei 240 nm Wellenlänge im Spektralphotometer angibt.



2. Sephadex - G 200 - Gelfiltration mit 2 ml Arn. 1+2,5% Alk. Abbildung 2 zeigt das Ergebnis der Extinktion im Spektralphotometer bei 240nm Wellenlänge.



Ausscheidungsrate von Kohlepartikeln aus dem Blut weiblicher Albinomäuse nach Vorbehandlung mit Arn. 24 - Sephadex G 200

Fraktion	Applikation	Abstand	Meßwert	Phago.-Index K x 1000 ± Standardabw.
Gemisch d. Fr. 25-29	0,3ml sc. ^{24h} 0,3 ip.	24h	20	23,161 ± 1,1
Physiol. NaCl	"	"	35	21,902 ± 3,0

3.3.6. Ergebnisse der Untersuchung auf Trockensubstanz- und Rohproteingehalt von Arnika-Extrakt.

Extrakt: Arn. 1+2,5% Alk.

1. Trockensubstanzgehalt: 3,16%
2. Rohproteingehalt in Trockensubstanz: 24,22%
3. Rohproteingehalt in Lösung: 0,77%

3.3.7. Ergebnisse der Toxizitätsuntersuchungen

3.3.7.1. Ergebnisse der Toxizitätsuntersuchungen bei Mäusen.

1. Arnikaextrakte:Unverdünnte Arnikaextrakte mit einem p_H-Wert zwischen 4,1 und 6,0 riefen gelegentlich bei den Mäusen nach intraperitonealer Verabreichung für 1-3h Benommenheit und gesträubtes Fell hervor. 10%ige Alkoholextrakte, die unverdünnt s.c. appliziert wurden, bewirkten gelegentlich lokale Hautreizungen. Alle anderen untersuchten Extrakte zeigten nach Verabreichung klinisch keine Unverträglichkeitserscheinungen.

Von Arn. 12+10% Chlorof., Extr. 2 wurde die Konzentration ermittelt, bei der nach i.p. Applikation 50% der Tiere innerhalb von 3 Tagen starben.

Das Ergebnis zeigt folgende Tabelle:

Dosierung	Versuchstiere nach 3 Tagen gestorben/lebend
18,96 mg Trockensubstanz in 0,3 ml	0/4
37,92 mg in 0,3 ml	0/4
75,84 mg in 0,3 ml	0/4
151,68 mg in 0,3 ml	3/1
303,36 mg in 0,3ml	4/0

Die Berechnung der LD_{50} nach Spearman-Kärber ergibt folgenden Wert:

LD_{50} = 127,6 mg

2. Andere Substanzen: Bei den übrigen geprüften Substanzen konnten in den angegebenen Konzentrationen klinisch keine Unverträglichkeitserscheinungen festgestellt werden.

3.3.7.2. Ergebnisse der Toxizitätsuntersuchungen bei Hühnern und Großtieren

Die subkutane Anwendung von Arn. 12+10% Chlorof., Extr.1, Verd. 1:50 führte bei Pferd 1 (Fox) 1 Tag post inj. zu einem ca. fünfmarkstückgroßem subkutanen Oedem, das nach zwei Tagen verschwand.
Schwein 1 (Ohrm. 2), das ebenfalls subkutan behandelt worden war, zeigte am 3. Versuchstag Inappetenz.
Bei allen anderen behandelten Tieren konnten klinisch keine Unverträglichkeitserscheinungen beobachtet werden.

3.3.7.3. Ergebnisse der Untersuchungen auf pyrogene Stoffe.

a.) Arn. 4+2% Alk., p_H 6,2
Versuchstiere: 3 Kaninchen
Injektion: 5 ml/kg iv.
Ergebnis: positiv; Quadratsumme der Körpertemperaturdifferenz 3h p.i. = 8,51 = größer als 1,6.

b.) Arn. 12+10% Chloroform, Extr.2, Verd. 1:50
Versuchstiere: 3 Kaninchen
Injektion: 1 ml/kg iv.
Ergebnis: positiv; Quadratsumme der Körpertemperaturdifferenz 3h p.i. = 17,89 = größer als 1,6.

4. DISKUSSION

Die intensive Suche nach Präparaten, die die unspezifische Resistenz steigern, begann Ende des 19. Jahrhunderts. ISSAEFF und PFEIFFER war es 1894 gelungen, Meerschweinchen nach der Injektion von Reizmitteln, z.B. Bouillon oder Harn, gegen eine sonst tödliche Cholerainfektion wirkungsvoll zu schützen. Die großen Erfolge in der Chemotherapie ließen für einige Zeit das Interesse an der medikamentellen Beeinflussung der unspezifischen Resistenz erlahmen.

Seit einigen Jahren nehmen die Schwierigkeiten bei der Behandlung von Infektionskrankheiten mittels Antibiotika erheblich zu, da sich u.a. therapieresistente Erregerstämme herangebildet haben oder das Abwehrsystem des Wirtes durch ungünstige Umweltverhältnisse, wie sie häufig in der modernen Massentierhaltung herrschen, geschwächt ist.

Aus diesen Gründen gewinnt die Suche nach resistenzfördernden Präparaten immer größere Bedeutung. In zahlreichen Untersuchungen wurde eine signifikante Steigerung der unspezifischen Resistenz durch Bakterien oder Lipopolysaccharide aus Bakterienzellwänden nachgewiesen (BIOZZI et al. 1955, HOWARD et al. 1958, HALPERN et al. 1959, ROWLEY et al. 1964). Ihre Anwendung in der Praxis scheiterte jedoch daran, daß regelmäßig vor Beginn der Resistenzsteigerung eine negative Phase mit erhöhter Empfänglichkeit gegen pathogene Infektionserreger auftritt (BOEHME und DUBOS 1959). Dagegen gewinnt die Resistenzsteigerung durch Extrakte von Pflanzen, z.B. von Aristolochia clematis (MÖSE und LUKAS 1961) oder Maytenus laevis (DICARLO et al. 1964), immer größeres Interesse, da nach deren Verabreichung keine negative Phase in der unspezifischen Resistenz zu beobachten ist (DENK et al. 1966).

Die Resistenz stellt ein komplexes Geschehen dar. So gibt es für die Beurteilung resistenzfördernder Präparate kein

Standard-Testverfahren, das alle allgemeinen, zellulären und humoralen Resistenzfaktoren im gleichen Versuchsansatz erfaßt. Es ist deshalb eine Einteilung nötig in Untersuchungsverfahren, die vorwiegend auf einer Messung der zellulären Abwehrmechanismen- primär der Phagozytosefähigkeit- beruhen und in Methoden, die die humoralen Faktoren erfassen.
BUSCHMANN und PREUSS (1968) wiesen nach, daß das humorale Resistenzsystem durch resistenzsteigernde Präparate nicht signifikant stimuliert werden kann. Sie schreiben das Phänomen der Serumbakterizidie hauptsächlich der Wirkung spezifischer Antikörper mit kreuzreagierenden Spezifitäten zu. Dagegen gelang es ihnen, die Phagozytosefähigkeit des RES, die den wichtigsten unspezifischen zellulären Abwehrmechanismus darstellt, durch parenteral zugeführte Substanzen zu beeinflussen.
In den vorliegenden Untersuchungen wurden direkte und indirekte Methoden zur Messung der Phagozytoserate angewandt. Bei der indirekten Methode wurde die Ausscheidungsgeschwindigkeit von Kohlepartikeln aus dem zirkulierenden Blut von Mäusen und Hühnern ermittelt. Die Untersuchungen von BIOZZI et al. (1953) und HALPERN et al. (1953) haben ergeben, daß für die Eliminierung von Kohlepartikeln aus dem Blut von Mäusen, Ratten und Kaninchen zum größten Teil die Phagozytosekapazität des RES von Leber und Milz verantwortlich ist. Ähnliche Ergebnisse erzielte KENT (1966) beim Geflügel. 92% der phagozytierten Kohlepartikel fand die Autorin in Leber und Milz, 8% in Lunge und Niere. Diese vergleichenden Untersuchungen an mehreren Tierarten ließen erkennen, daß das Ausmaß der Tuscheausscheidung aus dem Blut von der Spezies abhängt. Der Phagozytoseindex K nimmt mit zunehmender Versuchstiergröße ab (BIOZZI et al. 1953). Die Eliminierungsgeschwindigkeit aus dem Blut ist außerdem von der injizierten Partikelmenge abhängig. Nach BIOZZI et al. (1953) ergibt sich die angemessene Dosierung von Kohlepartikeln für die jeweilige Spezies

dann, wenn das Produkt von Phagozytoseindex K x Dosis (K x D) konstant bleibt. So wird beispielsweise eine zu kleine Tuschemenge schon beim ersten Durchgang durch die Leber und Milz vollständig aufgenommen und zeigt deshalb nur die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes in diesen Organen an. Ist K x D konstant, so verhält sich die Tuschekonzentration im Blut in Abhängigkeit von der Zeit proportional zur Aktivität des RES.

Der Tusche-Clearance-Test bei Mäusen und Ratten wird seit einigen Jahren als Standardmethode zur Messung der Phagozytoseaktivität des RES herangezogen. Es ist allerdings zu bedenken, daß die Messung der Phagozytosekapazität von Leber und Milz durch dieses Testverfahren nicht die mögliche Aktivität des gesamten RES wiederspiegelt (ROOS 1970).

Gegen die Verwendung von Kohle als Testpartikel sprechen sich WIEDMEIER et al. (1969) aus, da sie beim Hund nach intravenöser Injektion eine lebensbedrohliche arterielle Hypotonie auslöst, während andere Partikelsuspensionen, wie Thoriumdioxyd (ThO_2) oder Polystyren-Latex, nur geringfügige Veränderungen der Zirkulationsverhältnisse nach sich ziehen.

Auf die Phagozytoserate haben nicht nur Material, Konzentration und Größe der Testpartikel einen Einfluß, sondern auch die der Suspension zugegebenen stabilisierenden Substanzen. Kommerzielle Tusche wird beispielsweise mit Schellack stabilisiert; diese Substanz wirkt jedoch nach intravenöser Injektion toxisch, indem sie die Blutgerinnung herbeiführt (HALPERN et al. 1953). Die Autoren verwendeten statt Schellack Gelatine. Doch auch gegen die Tuschestabilisierende Gelatine erhoben GABRIELLI et al. (1967) Einwände, da sie während der ersten 10 min nach intravenöser Injektion der mit Gelatine stabilisierten Tusche einen 30%igen Abfall des Plasmafibrinogens beobachteten. Die intravenöse Injektion von Tusche ohne Stabilisator,

wie sie von DONALD und POUND (1971) bei Kaninchen und in den vorliegenden Untersuchungen bei Hühnern angewandt wurde, führte zur Ausbildung von Kohle-Fibrin-Aggregaten, die nach BIOZZI et al. (1951) entweder beschleunigt phagozytiert oder als Emboli in den Lungenkapillaren zurückgehalten werden.
Weitere Untersuchungen wären außerdem notwendig, um ein geeignetes Hämolysierungsmittel für Hühnerblut zu finden, da es nach Zusatz von 0,1%iger Sodalösung zu einer gallertigen Masse verklumpt. Hierdurch wurde die Messung der Extinktion im Spektralphotometer erschwert und die Fehlerquelle erhöht.
Die in vorliegender Arbeit mit Hühnern durchgeführten Phagozytosetests zeigten eine erhebliche biologische Streuung der Werte innerhalb einer Gruppe, die sich mit den genetisch-,alters-,geschlechts- und umweltbedingten Unterschieden zwischen den Tieren erklären läßt. Hinzu kommen im Tusche-Clearance-Testverfahren noch Unklarheiten in der angemessenen Dosierung der Kohlepartikel, da das Produkt von Phagozytoseindex und Dosis nicht genügend konstant blieb. In weiteren Untersuchungen müßte die optimale Dosierung - bei gleichzeitiger Verhinderung der Fibrinbildung - geprüft werden.
Im Vergleich zu anderen Methoden der indirekten Messung der Phagozytoserate, z.B. der Messung der Ausscheidungsrate von Bakterien aus dem Blut (HÜCHERING 1967) oder aus der Bauchhöhle (BUSCHMANN und PREUSS 1968) weist der Tusche-Clearance-Test bei Mäusen einen hohen Grad von Reproduzierbarkeit und Genauigkeit auf, da die Bedingung, K x D = konstant, erfüllt ist. So wird trotz gewisser Bedenken, hinsichtlich der Kohle und der Gelatine, die Anwendung dieses Testverfahren beim kleinen Versuchstier ihre große Bedeutung beibehalten.
Bei Schweinen und Pferden wurde für unsere Untersuchungen eine direkte in-vitro-Methode angewandt, indem die Phagozytoseaktivität der Leukozyten des Blutes in der Kultur

bestimmt wurde. Die Aussagekraft dieses Testverfahrens für die Beurteilung eines Resistenzpräparates ist wesentlich geringer, da 1. die Mikrophagen des Blutes eine kleinere Rolle bei der unspezifischen zellulären Abwehr spielen als die Makrophagen von Leber und Milz und 2. die Fehlerquelle durch Schädigung der Leukozyten bei ihrer Anreicherung oder beim Auszählen der phagozytierten Keime erheblich ist.
Für den Ausgang der ersten Auseinandersetzung zwischen Wirt und Erreger ist neben der Reaktions- und Leistungsfähigkeit des Resistenzapparates des Wirtes und den Umwelteinflüssen die Natur des Erregers von großer Bedeutung. Die Berücksichtigung verschiedener Erregerarten (Bakterien, Viren, Pilze, Parasiten) und ihrer Pathogenität für den jeweiligen Wirt muß zur Beurteilung eines Resistenzpräparates in den angewandten Testverfahren herangezogen werden. ROOS (1970) unterteilt die Bakterien in zwei Gruppen. Die erste Gruppe, die sogenannten obligat extrazellulären Bakterien, wird von dem zellulären Abwehrsystem des Wirtsorganismus relativ schnell phagozytiert und abgebaut. Die zweite Gruppe umfaßt sogenannte fakultativ oder obligat intrazelluläre Erreger, die von den Phagozyten zwar aufgenommen, aber schlecht oder überhaupt nicht abgetötet werden können. Zu dieser Gruppe zählen u.a. Salmonellen, Mykobakterien, Listeria monocytogenes, Brucellen und Pasteurellen (SUTER und RAMSEIER 1964, MACKANESS 1964).
Um in einem Testverfahren die Summe sämtlicher wirksamer Resistenzfaktoren zu erfassen, wurden in unseren Versuchen Mäuse nach Vorbehandlung mit einem Resistenzpräparat mit folgenden Keimarten infiziert: Listeria monocytogenes, Salmonella typhimurium und Erysipelothrix insidiosa.
Diese Infektionserreger wurden ausgewählt, um zu prüfen, ob das zu untersuchende Resistenzpräparat mehr zelluläre oder mehr humorale Resistenzmechanismen beeinflußt, da gegen jede Keimart das Abwehrsystem des Wirtes unterschiedlich reagiert. Nach MACKANESS (1964) ist die Resistenz gegen Listerien eine zellgebundene Eigenschaft, da ein passiver Schutz gegen eine Listerieninfektion mit zellfreiem,

antikörperhaltigem Serum nicht möglich ist.
An der Resistenz gegen S.typhimurium sind - neben zellulären- humorale Faktoren beteiligt (MACKANESS 1964), während für Rotlaufbakterien nahezu ausschließlich das humorale Abwehrsystem verantwortlich ist.
Ein Hauptnachteil dieser Versuchsanordnung ist die Verwendung künstlicher Infektionswege, wodurch die für die Resistenz eines Organismus gegenüber Krankheitserregern so überaus wichtigen Infektionsbarrieren der natürlichen Körperoberflächen umgangen werden.
Von den insgesamt getesteten Präparaten nahmen die Untersuchungen über Arnikablüten (Bergwohlverleihblüten) von Arnica montana L. (DAB 7) den breitesten Raum ein.
Seit dem Mittelalter ist diese Pflanze als Heilmittel bekannt. Die Tinktur (Extraktion mit 70%igem Äthanol im Gewichtsverhältnis 1:10) und der Infus werden besonders als Antiphlogistikum, Resorptionsmittel und Gefäßtonikum angewandt (KROEBER 1934, MADAUS 1938, WEISS 1967, KARL 1970). BERGER (1949) und HOPPE (1958) nennen folgende Inhaltsstoffe der Blüten: 0,04 - 0,14 % ätherisches Öl, ca. 4 % Arnicin (nicht glykosidischer Bitterstoffkomplex), Gerbstoff, 0,1 % Cholin, Trimethylamin, Betain, Lutein und andere carotinoide Farbstoffe, Phytosterine, Flavone, Xanthophyll, Dextrose, Wachs, eine herzwirksame Substanz, eine adrenalinähnliche Substanz und 6,35 - 8,35 % Mineralsubstanzen. Als Inhaltsstoffe des ätherischen Öls werden aufgeführt: Laurin-, Öl-,,Palmitinsäure-Ester, Azulene, ein flüchtiger Grenzkohlenwasserstoff, ein Paraffin.
Für die Untersuchungen von Extrakten aus Arnika-Blüten im Hinblick auf ihre resistenzsteigernde Wirkung wurden verschiedene Extraktionsverfahren angewandt:
Wässrige Auszüge in Form von Mazeration, Infus und Dekokt, außerdem Alkohol-, Chloroform- und Azeton-Auszüge mit verschiedenen Konzentraionen und Extraktions-

zeiträumen. Von jedem Extrakt wurde die Beeinflussung der Eliminierungsgeschwindigkeit von Tuschepartikeln aus dem Blut weiblicher Albinomäuse bestimmt. Applikationsart und -menge sowie der Zeitraum zwischen dem Beginn des Testverfahrens und der letzten Applikation unterlagen einigen Variationen. Während die Resultate eines bestimmten Extraktes reproduzierbar waren, schwankten die Ergebnisse zwischen verschiedenen Extraktionsarten. Als wirksamster Extrakt zur Steigerung der Phagozytoserate erwies sich das Dekokt und der Chloroformauszug bei einer Extraktionsdauer von 8 Tagen. Unwirksam waren die Tinktur und der 50 %ige Azetonauszug.

Keine Aussage kann über die wirksame Substanz des Arnikaextraktes gemacht werden. Eine Auftrennung des Extraktes mittels Sephadex G-50 und G-200 gelang nicht. Der einzige im Eluat erschienene Peak zeigte keine phagozytosesteigernde Wirkung. Möglicherweise muß ein Zusammenspiel mehrerer Komponenten angenommen werden. Auffallend ist nur der hohe Gehalt an Cholin in Arnika-Blüten, das nach HELLER (1953) eine Steigerung der Phagozytosefähigkeit des RES hervorruft. Da mit dem Chloroformextrakt die höchste Wirksamkeit erzielt wurde, sind vermutlich lipidartige Substanzen an der Resistenzsteigerung beteiligt, die im wässrigen- und Alkohol-Extrakt nur z.T. gelöst werden. Eine signifikante Steigerung der Phagozytoserate wurde nach subkutaner und intraperitonealer Injektion ermittelt, während die intravenöse und perorale Verabreichung unwirksam war.

Die Phagozytoseaktivität wurde ab einer Applikationsmenge von 94,8 µg Trockensubstanz pro Maus (25 g Kgw) gesteigert. Das Optimum lag bei 189,6 µg/Maus. Die Wirkungsdauer beschränkte sich auf 4 Tage. Unverträglichkeitserscheinungen zeigten sich bei Mäusen ab 18,96 mg/25g Kgw, die LD_{50} lag bei 127,6 mg/25g Kgw.

Alle daraufhin untersuchten Extrakte enthielten pyrogene Stoffe. Die Pyrogenität der Arnika-Extrakte mit 2-2,5%igem Alkohol läßt sich dadurch erklären, daß die niedrigen Alkoholkonzentrationen die Vermehrung von Bakterien im Extrakt während der langen Extraktionsdauer von 8 Tagen nicht verhindern konnten. Zwar wurden die Bakterien durch Seitz-Filter abfiltriert, nicht aber eventuell freigewordene Lipopolysaccharide (LPS) aus den Bakterienzellwänden, die eine starke pyrogene Wirkung haben (WESTPHAL und LÜDERITZ 1954). Da LPS die Phagozytosefähigkeit des RES in den ersten 24h nach der Applikation herabsetzen (BOEHME und DUBOS 1959), könnten sie bei 2-2,5%igen Alkoholextrakten für die negative Phase der Phagozytoserate in den ersten 24h nach intraperitonealer Applikation verantwortlich sein. Im Anschluß an die negative Phase vermögen LPS die Phagozytoserate erheblich zu steigern (BIOZZI et al. 1953).
Um auszuschließen, daß für die Wirksamkeit des 2%igen Alkoholextraktes aus Arnikablüten nur verunreinigende Lipopolysaccharide (LPS) verantwortlich sind, wurde der Extrakt 3h lang bei 40 000 Umdrehungen pro min zentrifugiert. Der LPS-freie Überstand behielt seine signigikante Stimulierung der Phagozytoserate in voller Wirksamkeit. Gegen die ausschließliche Wirkung kontaminierender Bakterienbestandteile spricht auch, daß die negative Phase bei Kurzextraktionen unter Hitzeeinwirkung (Dekokt und Infus) ausblieb. 1h p. inj. konnte schon ein Ansteigen der Eliminierungsgeschwindigkeit von Tuschepartikeln aus dem Blut von Mäusen beobachtet werden. Als weiterer Anhaltspunkt gegen die Wirkung bakterieller Stoffe auf das RES mag gelten, daß ein wässriger Extrakt, dem die bakteriostatische Substanz Thimerosal zugesetzt worden war, die gleiche signifikante Steigerung der Phagozytoserate bewirkte.
Die geringere Wirksamkeit von Arnikablütenpulver, das an drei aufeinanderfolgenden Tagen je 30 min lang im Dämpftopf erhitzt worden war, läßt sich eventuell auf das Verdampfen von flüchtigen Substanzen während des Erhitzens

vor der Extraktion zurückführen. Allerdings erbringt die Erhitzung von 2 %igem Alkoholextrakt auf 120°C für 15 min im Autoklaven keine signifikante Abnahme der Phagozytoserate. Der bei der Erwärmung ausfallende Niederschlag hatte keinen Einfluß auf die Gesamt-Wirksamkeit, während ein Niederschlag, der durch Alkalisierung des Extraktes gewonnen worden war, die gleiche, wenn auch verminderte Steigerung der Phagozytoseaktivität wie der Überstand hervorrief.

Die Versuche zur Steigerung der Phagozytoserate bei Hühnern, Schweinen und Pferden zeigten nach Arnika-Applikation ähnliche Ergebnisse wie bei den Mäusen, jedoch kann wegen genannter Mängel der angewandten Methoden und geringer Zahl der Versuchstiere keine endgültige Aussage gemacht werden. Eine leichte Störung des Allgemeinbefindens nach Applikation von Arnika-Chloroformextrakten zeigte sich nur bei einem Schwein.

Die Ergebnisse der Infektionsversuche an Albinomäusen weisen einen hohen Grad an Übereinstimmung mit den Phagozytoseversuchen auf. Zwischen den einzelnen Extrakten wurden nur geringe Schwankungen bezüglich der Steigerung der Resistenz festgestellt. Was jedoch die verwandten Keimarten betrifft, so war die Stimulierung des Abwehrsystems bei der Infektion mit L. monocytogenes am stärksten zu beobachten, dann folgten S. typhimurium und E. insidiosa. Diese Ergebnisse verdeutlichen, daß Arnika-Extrakte ihre Wirkung - in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Phagozytoseversuche - vor allem auf das zelluläre Abwehrsystem entfalten.

Von großer Bedeutung wären weitere Untersuchungen, um eine oder mehrere wirksame Substanzen rein zu isolieren. Dadurch könnte vielleicht die Toxizität der Extrakte weiter verringert und Schwankungen, die bei Pflanzenextrakten nicht zu vermeiden sind (MÖSE und LUKAS 1957), verhindert werden.

Außer Arnika- wurden einige andere Pflanzenextrakte auf ihre Beeinflussung der unspezifischen Resistenz hin untersucht: Die Extrakte aus vorgerösteten Mate-Blättern (Foliae Ilicis paraguariensis) und gekochten und rohen Holunderbeeren (Fructus Sambuci nigrae) konnten die Phagozytoserate nicht signifikant beeinflussen.
Phytohämagglutinine (PHA) aus den Samen von v.a. Papilionaceae sind gammaglubulinähnliche Substanzen, die in vitro die Mitose von Zellen und in vivo die Produktion von Antikörpern steigern (SINGHAL et al. 1967, NASPITZ und RICHTER 1968, UHLENBRUCK 1971). Die Phagozytoseaktivität konnten sie nicht stimulieren.
Lycopen, der rote Farbstoff der Tomate, wurde deshalb in unsere Untersuchungen einbezogen, weil LINGEN et al. (1959) nach dessen Verabreichung bei Mäusen eine erhöhte Resistenz gegenüber Klebsiella pneumoniae-Infektionen feststellen konnten. Die Phagozytoserate beeinflußte Lycopen nicht.
Das proteolytische Ferment Papain aus Carica papaya schützt nach ERLANDSON (1966) Mäuse gegen Staphylokokken-, Salmonellen- und Coli-Infektionen. In unseren Versuchen konnte die Phagozytoseaktivität nicht stimuliert werden.
Dagegen konnte ein anderes proteolytisches Ferment, Bromelin aus Ananassa sativa, die Ausscheidungsgeschwindigkeit von Kohlepartikeln aus dem Blut von Mäusen signifikant steigern.
Echinacin aus Echinacea purpurea, das nach BÜSING (1958) beim Kaninchen den Properdinspiegel erhöht und ein altes indianisches Heilmittel bei eitrigen Wunden ist (HOPPE 1958), vermochte die Phagozytoserate nicht zu beeinflussen.
Jedoch erlaubt ein negativer Befund keine endgültige Aussage über die Beeinflussung der unspezifischen Resistenz durch die genannten Pflanzenstoffe, da das Extraktionsverfahren, die Dosierung, die Applikationsart und der Zeitpunkt des Testverfahrens nach letzter Applikation von entscheidender Bedeutung für den Ausgang der Untersuchung sein können (HELLER und BLIZNEKOV 1967).

BUSCHMANN und PREUSS (1968) konnten mit Farmetan® die unspezifische Resistenz bei Mäusen stimulieren, in Farmetan-Ferro war dieser Effekt völlig verloren gegangen, was auf der toxischen Wirkung des Eisens beruhen könnte.
Als weitere größere Gruppe neben den Pflanzenextrakten wurden Polysaccharide auf ihre Beeinflussung der unspezifischen Resistenz hin untersucht.
Dextrane sind Polymere von Glucose; sie zeichnen sich durch hohe Antigenität aus und werden von den Bakterien Leuconostoc mesenteroides und Streptococcus dextranicus gebildet (STEFFEN 1968). BIOZZI et al. (1956) konnten nach intravenöser Injektion von Dextran bei Mäusen eine Stimulierung der Eliminierungsgeschwindigkeit von Tusche aus dem Blut nachweisen, die Pinocytose von Makrophagen in vitro blieb dagegen unbeeinflußt (COHN und PARKS 1967). Während KISER et al. (1956) mit Dextranen eine höhere Überlebensrate nach künstlichen Infektionen erreichten, kamen BONVENTRE und SCHAFFER (1965) und FUKUI und CARDINALE (1967) zu entgegengesetzten Ergebnissen.
In den vorliegenden Untersuchungen wurde eine starke Stimulierung der Phagozytoseaktivität durch neutrale Dextrane festgestellt. Die Steigerung begann bei einem Molekulargewicht von 40 000 und ließ sich proportional bis zum Molekulargewicht von 2 000 000 feststellen; die Wirkungsdauer betrug 4 Tage, die optimale Dosierung lag bei 12,5-50 mg/Maus an zwei aufeinanderfolgenden Tagen.
Dextransulfat, das nach FUKUI und CARDINALE (1967) die Phagozytose,nach COHN und PARKS (1967) die Pinocytose steigert, hatte einen depressiven Effekt. Ebenfalls negativ war DEAE-Dextran, das als Adjuvans bei der Immunisierung mit inaktiviertem MKS-Virus angewandt wurde (WITTMANN 1970, WITTMANN et al. 1970).
Glycogen rief, im Gegensatz zu den Untersuchungen von FLEMING (1965), eine signifikante Steigerung der RES-Aktivität hervor.

GRAHAM et al. (1967) konnten in vitro die Aufnahme des Polysaccharids Inulin durch polymorphkernige Leukozyten nur nach deren Vorbehandlung mit oberflächenaktiven Substanzen erreichen. Auch in vivo ließ sich in vorliegender Arbeit die Phagozytoseaktivität nicht durch Inulin beeinflussen.

Die Ergebnisse der Untersuchungen über Polysaccharide, mit Ausnahme des Inulins, lassen vermuten, daß die Stoffwechselleistung der phagozytierenden Zelle erhöht wird, ohne daß gleichzeitig die bakteriziden Enzyme aktiviert werden, da eine Beeinflussung der Überlebensrate nach künstlicher Infektion mit S.typhimurium nicht festgestellt werden konnte. Thymusextrakt, Hühnerembryofibroblasten und Amnionflüssigkeit hatten keinen Einfluß auf die Phagozytoseaktivität. Unbeeinlußt blieb die Phagozytoserate auch durch das synthetische Protein Poly I: Poly C, das seit kurzem als Interferon-induzierende Substanz bekannt ist (BILLIAN et al. 1969, LAMPSON et al. 1969, NEMES et al. 1970).

Die Wirkungsmechanismen der Lipide auf das RES sind noch weitgehend ungeklärt. So sind einerseits Methyl- und Äthyl-Ester von Fettsäuren starke Depressoren der Phagozytoseaktivität (STUART et al. 1960, BERKEN und BENERACERAF 1968) und der Antikörperbildung (MELNICK und FRIEDMAN 1970), andererseits haben Triglyceride oder Olivenöl einen stimulierenden Effekt auf das RES (STUART und COOPER 1962). LAMBERT et al. (1953) konnten Mäuse nach Vorbehandlung mit Erdnußöl gegen eine sonst tödliche Salmonelleninfektion schützen. Nach CHAKRABARTY und FRIEDMAN (1971) führen Ölemulsionen wie Mineralöl zu einer lokalen Blockade des RES. Die untersuchten Lipide Cholesterinoleat, Triolein, Olivenöl, Erdnußöl und Terpentinöl ließen nach intraperitonealer Applikation die Phagozytoseaktivität des RES unbeeinflußt. Dagegen konnte mit Cephalin die Phagozytose signifikant gesteigert werden. Dieser Befund unterstützt die Untersuchungen HURNISS(1957), der nach Vorbehandlung mit Cephalin die Resistenz gegen eine E.coli-Infektion bei Mäusen erhöhen konnte.

Nach LÜBKE (1971) können Cytostatika, z.B. Cyclophosphamid in entsprechend niedrigen Dosierungen die Resistenz von Mäusen gegen Virusinfektionen erhöhen. Das Cytostatikum Urethan jedoch beeinflußt in den vorliegenden Untersuchungen die Phagozytose nicht.
Keinen Einfluß hatten Vitamin A, Schwefel, Bienengift und Aconitum.
Von den Mischpräparaten zeichnete sich vor allem eine Mischung von Arnika-Extrakt, Dextran T 250 und Bromelin aus, da der Effekt der Phagozytosesteigerung über dem der Einzelpräparate lag.
An ein Resistenzpräparat für die tierärztliche Praxis sind die Anforderungen der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Unschädlichkeit zu stellen. Die Bedingungen der Wirksamkeit und der Verträglichkeit konnten mit Extrakten von Flores Arnicae bei der Maus erfüllt werden. Den Nachweis der Unschädlichkeit müßten weitere Untersuchungen über längere Zeiträume erbringen. Die positiven Ergebnisse der Vorversuche mit Arnika-Extrakten bei Großtieren sollten den Anlaß dazu geben, dieses Präparat im größeren Umfang klinisch zu erproben.
In der Schweinepraxis wäre an eine prophylaktische Behandlung von Ferkeln während der ersten Lebenstage in Beständen zu denken, die große Verluste, z.B. durch Ferkelruhr zu verzeichnen haben. Absatzferkel sind in den Tagen der Haltungs- und Fütterungsumstellung besonders durch Infektionskrankheiten gefährdet. Diese kritische Lebensphase könnte durch ein- oder mehrmalige Arnika-Applikation in solchen Betrieben überbrückt werden, in denen regelmäßig hohe Morbiditäts- und Mortalitätsquoten auftreten. Auch in verlustreichen Kälberaufzuchtbetrieben könnte man an eine prophylaktische Behandlung mit Arnika-Extrakten denken.
Nicht zuletzt seien Möglichkeiten in der Pferdepraxis erwähnt, wenn bei chronischen Infektionserkrankungen, z.B. des Respirationsapparates eine Stimulierung der unspezifischen Abwehr angezeigt erscheint.

5. ZUSAMMENFASSUNG

59 verschiedene Pflanzen- und Organextrakte, Polysaccharide, Lipide und andere chemische Substanzen wurden im Hinblick auf ihre Beeinflussung der unspezifischen Resistenz untersucht.

Folgende Testverfahren kamen zur Anwendung:

1. Bestimmung der Eliminierungsgeschwindigkeit von Kohlepartikeln aus dem Blut von Mäusen und Hühnern.
2. Bestimmung der Phagozytoseaktivität der Leukozyten des Blutes von Schweinen und Pferden.
3. Bestimmung der Überlebensrate von Mäusen nach Infektionen mit L.monocytogenes, S.typhimurium und E.insidiosa.

Von den untersuchten Präparaten konnten folgende Substanzen die unspezifische Resistenz steigern:

1. Extrakte von Flores Arnicae (Arnica montana), vor allem der Chloroform-Auszug und der Dekokt.
2. Neutrale Dextrane mit einem Molekulargewicht zwischen 40 000 und 2 000 000.
3. Glycogen.
4. Bromelin.
5. Cephalin.

SUMMARY

59 different plant- and organ-extracts, polysaccharides, lipids and other chemical substances were tested with regard to their influence on nonspecific resistance.

The following methods were used:

1. Carbon-Clearance-test in the blood of mice and chickens.
2. Determination of phagocytic activity of leucocytes in the blood of pigs and horses.
3. Determination of the surviving rate of mice following infection with L.monocytogenes, S.typhimurium and E.insidiosa.

The following substances had an enhancing effect on nonspecific resistance:

1. Extracts of flores arnicae (arnica montana), especially the chloroform-extract and the decoction.
2. Neutral dextrans with a molecular weight of 40 000 to 2 000 000.
3. Glycogen.
4. Bromelin.
5. Cephalin.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Albrecht,H. 1909
Die intravenöse Kollargoltherapie bei puerperaler Sepsis und anderen septischen Erkrankungen.
Münch. med. Wschr. 56, 2, 1621

2. Altura, B.M.,S.G.Hershey und VD.B.Mazzia 1965
Influence of choline pretreatment on phagocytosis and on survival after experimental shock.
RES,J. reticuloendothelial Soc. 2, 347

3. Andrewes,C.H. 1967
Climate, weather and season in relation to respiratory infection.
Biometeorology 2, 56

4. Bechold,H. 1922
Tierexperimentelle Studien über Kolloidtherapie.
Münch. med. Wschr. 69, 2, 1447

5. Beckmann,H.W. 1926
Beitrag zur unspezifischen Reiztherapie unter besonderer Berücksichtigung des Omnadins.
In.-Dissert. Hannover

6. Benacerraf,B.,C.Stiffel und G.Biozzi 1956
Effect de l'injektion de saccharate d'oxyde de fer sur l'activité phagozytaire du système réticuloendothélial chez le rat.
C. r. Séanc. Soc. Biol. (Paris) 150, 1161

7. Benacerraf,B.,G.J. Thorbecke und D.Jacoby 1959
Effect of zymosan on endotoxin toxicity in mice.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 100, 796

8. Bennet,J.L.jr. und A.Nicastri 1960
Fever as a mechanism of resistance.
Bact. Rev. 24, 16

9. Bergel,S. 1921
Die Lymphozytose; ihre experimentelle Begründung und biologisch-klinische Bedeutung.
Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. 20, 36

10. Berger,F. 1949
Handbuch der Drogenkunde, Bd. I.
Wien, Verl. Mandrich

11. Berger,F.M.,G.M.Fukui, B.J.Ludwig und J.P.Rosselet 1969
Increased host resistance to infection elecited by LPS from Brucella abortus.
Proc. Soc. exp. Biol.Med. 131, 1376

12. Berken,A. und B.Benacerraf 1968
Depression of reticuloendothelial system phagocytic function by ingested lipids.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 129, 793

13. Berry,L.J.,R.W.Starr und E.C.Haller 1949
The effect of surface-agents on phagocytosis.
J. Bact. 57, 603

14. Bieling,R. und L.Oelrichs 1934
Untersuchungen über die Wirkungsweise des Omnadins.
Dt. med. Wschr. 60, 1, 242

15. Bier,A. 1907
Hyperämie als Heimittel
Leipzig, Verl. F.C.W. Vogel

16. Bier,A. 1921 a
Heilentzündung und Heilfieber mit besonderer Berücksichtigung der parenteralen Proteinkörpertherapie.
Münch. med. Wschr. 68, 163

17. Bier,A. 1921 b
Reiz und Reizbarkeit.
Münch. med. Wschr. 68, 1473 und 1531

18. Bilbey,D.L.J. und T.Nicol 1958
Effect of various natural steroids on the phagocytic activity of the reticuloendothelial system.
Nature, Lond. 182, 1, 674

19. Billiam,A.,C.E.Buckler, F.Dianzani, C.Uhlendorf und S. S.Baron 1969
Induction of the interferon mechanism by single-stranged RNA:Potentation of polybasic substances.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 132, 790

20. Biozzi.G.,B.Benacerraf und B.N.Halpern 1953
Quantitative study of the granulopectic activity of the reticulo-endothelial system.
II. A study of the kinetics of the granulopectic activity of the RES in relation to the dosage of carbon injected. Relationship between the weight of the organs and their activity.
Br. J. exp. Path. 34, 441

21. Biozzi,G.,B.Benacerraf und B.N.Halpern 1955
The effect of Salmonella typhi and its endotoxin on the phagocytic activity of the reticulo-endothelial system in mice.
Br. J. exp. Path. 36, 226

22. Biozzi,G.,B.Benacerraf, G.Mené und B.N.Halpern 1951
Etude quantitative de l'activité granulopexique du système réticulo-endothélial par l'injection intraveineuse d'encre de chine chez diverses espèces animales.
II. Relations entre les modifications de la coagulation du sang in vitro sous l'effect de l'injection intraveineuse de doses croissantes d'encre de chine et sa repartition dans l'organisme.
Ann. Inst. Pasteur 81, 164

23. Biozzi,G.,B.N.Halpern, C.Stiffel, B.Benacerraf und D.Mouton 1956
Action de certains polymeres macromoleculaires et notament du dextran et de la polyvinylpyrrolidone sur la function phagozytaire du système réticulo-endothélial.
C.r. Séanc. Soc. Biol. 150, 317

24. Biozzi,G. und C.Stiffel 1963
Etude du role des opsonines dans le phénomène de phagocytose des microorganismes et des colloides par les cellules du système réticulo-endothélial.
In: Role du système réticulo-endothélial dans l'immunitéantibactérienne et antitumorale,
CI S. 261
Colloques internat.C.N.R.S., Gif-sur-Yvette 1962,
Ed. du C.N.R.S., Paris

25. Blickens,D.A. und N.R.DiLuzio 1965
Metabolism of methylpalmitate, a phagocytic and immunologic depressant, and its influence on tissue lipids.
RES, J. reticuloendothelial Soc. 2, 256

26. Blum,J. 1925
Über den Einfluß subcutaner Injektionen von Milch und Cib-Albumin auf das Blutbild beim Rind.
In.-Dissert. Bern

27. Boehme,D. und R.J.Dubos 1959
Die Wirkung von Bakterienbestandteilen auf die Resistenz von Mäusen gegenüber einer heterologen Infektion und auf die Reaktionsfähigkeit des retikuloendothelialen System.
Zentbl. Bakt. ParasitKde I.Abt. Ref. 170, 121

28. Böttner,A. 1921
Über Silbertherapie.
Ther. Halbmh. 35, 353

29. Bolis,L.,R.W.J.Kessel und Y.Petti 1967
The action of some substances on the RES.
In: The reticuloendothelial system and atherosclerosis (N.R.DiLuzio and R.Paoletti,eds.).
Adv. exp. Med. Biol. 1, 167

30. Bolis,L.,P.Luly und W.Braun 1971
Enhancement of phagocytic activity by elevate Ca^{2+} levels and its relation to antibody formation.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 136, 281

31. Bonventre,P.F. und B.B.Schaffer 1965
The effect of neutral and acid polysaccharides on natural resistance of mice to bacterial challenge.
J. infect. Dis. 115, 413

32. Boyden,S.V. 1962
The chemotactic effect of mixtures of antibody and antigen on polymorphnuclear leucocytes.
J. exp. Med. 115, 453

33. Brandis,G. 1954
Über die Proimmunität (Depressionsimmunität).
Ergebn. Hyg. Bakt. 28, 141

34. Breitenstein,A. 1913
Untersuchungen über die bakterizide bzw.
wachstumshemmende Wirkung des Yatrens.
Zentbl. Bakt. ParadiKde. I. Abt. Orig. 89, 294

35. Brieger,L.,S.Kitasato und A.Wassermann 1892
Über Immunität und Giftfestigung.
Z. Hyg. InfektKrankh. 12, 137

36. Buchner,H. 1891
Tuberkulinreaktion durch Proteine unspezi-
fischer Bakterien.
Münch. med. Wschr. 38, 49

37. Buchner,H. und F.Voit 1890
Untersuchungen über die bacterienfeindlichen
Wirkungen des Blutes und Blutserums.
II. Über den bacterientödtenden Einfluß
des Blutes.
Arch. Hyg. Bakt. 10, 98

38. Büsing,K.H. 1958
Die Beeinflussung des Properdinspiegels durch
Extrakte aus Echinacaea purpurea beim Kaninchen.
Z. ImmunForsch. 115, 169

39. Buschmann,H. 1968
Untersuchungen zur Frage der unspezifischen
antibakteriellen und resistenzsteigernden
Wirkung von Gammaglobulin.
Tierärztl. Umsch. 23, 3

40. Buschmann,H. 1970
Experimentelle Untersuchungen zur
Heritabilität von Resistenz- und Immunitäts-
mechanismen.
Habil.-Schrift, München

41. Buschmann,H. und W.Preuss 1968
Methoden und Erfahrungen bei der Prüfung von
resistenzfördernden Präparaten.
Z. ImmunForsch. 136, 457

42. Carr.J. 1967
The cellular basis of reticuloendothelial stimulation.
J. Path. Bact. 94, 323

43. Carr,J. und M.A.Williams 1967
The cellular basis of RE-stimulation:
The effect on peritoneal cells of stimulatin with glyceryl trioleate, studied by EM an autoradiography
In: The reticuloendothelial system and atherosclerosis (N.R.DiLuzio and R.Paoletti,eds.)
Adv. exp. Med. Biol. 1, 98

44. Chakrabarty,A.K. und H.Friedmann 1971
Immune suppressive effects of incomplete Freund's adjuvant on hemolytic antibody-forming cells in spleens of immunized mice.
J. Immun. 106, 1389

45. Cline,M.J. 1966
Phagocytosis and synthesis of ribonucleic acid in human granulocytes.
Nature, Lond. 212, 1431

46. Cohn,Z.A. und J.G.Hirsch 1960
The isolation and properties of the specific cytoplasmic granules of rabbit polymorphnuclear leukocytes.
J. exp. Med. 112, 983

47. Cohn,Z.A. und E.Parks 1967
The regulation of pinocytosis of mouse macrophages.
II. Factors inducing vesicle formation
J. exp. Med. 125, 213

48. Conning,D.M. und A.G.Heppleston 1966
Reticuloendothelial activity and local particle dispesal. A comparsion of the influence of modifying agents.
Br. J. exp. Path. 47, 388

49. Coombs,R.R.A.,A.M.Coombs und D.G.Ingram 1961
The serology of conglutination in relation to disease.
Oxford, Blackwell

50. Cooper,G.N. 1965
The effect of triolein on Klebsiella pneumniae peritonitis in mice.
J. Path. Bact. 89, 665

51. Cooper,G.N. und Dawn West 1962
Effect of simple lipids on the phagocytic properties of peritoneal macrophages.
I. Stimulatory effects of glyceryl trioleat.
Austr. J. exp. Biol. Med. Sci. 40, 485

52. Cooper,G.N. und A.E.Stuart 1962
Susceptibility of mice to pneumococcal infections after modification of the reticuloendothelial system with simple lipids.
J. Path. Bact. 83, 227

53. Denk,H.,M.Rotter und G.Wiedermann 1966
Die Beeinflussung der Clearance-Funktion des reticuloendothelialen Systems durch Aristolochiasäure.
Z. ImmunForsch. 131, 317

54. Deutschmann,R. 1907
Ein neues tierisches Heilserum gegen Mikrobeninfektionen beim Menschen.
Münch. med. Wschr. 54, 2, 921 und 1214

55. DiCarlo,F.J.,L.J.Haynes, N.J.Sliver und G.E.Phillips 1964
Protection of mice against grampositive bacteria with Maytenus laevis and other RES stimulants.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 116, 195

56. DiLuzio,N.R. 1955
Effect of x-irradiation and choline on the reticuloendothelial system of the rat.
Am.J.Physiol. 181, 595

57. DiLuzio,N.R. und D.A.Blickens 1966
Influence of intravenously administered lipids on reticuloendothelial function.
RES, J. reticuloendothelial Soc. 3, 250

58. Dold,H.,W.Lächele und Du Dscheng Hsing 1936
Über die Eigenschaften, Wirkungsbreite und Wirkungsart der antibakteriellen Hemmstoffe (Inhibine) des menschlichen Speichels.
Z. Hyg. InfektKrankh. 118, 4

59. Donald,K.J. und A.W.Pound 1971
The effect of a tubercle bacillary lipid on the clearance rate of colloidal carbon from the blood of rabbits.
Br. J. exp. Path. 52, 256

60. Drutz,D.J.,M.G.Koenig und M.H.Rogers 1968
Further observations on the mechanism of reticuloendothelial blockade.
J. exp. Med. 126, 1087

61. Dubos,F.J. 1954
Biochemical determinants of microbial diseases.
Cambridge, Mass., Haward Univ. Press

62. Erlandson,A.L. 1966
The induction of nonspecific resistance in mice by papain.
J. infect. Dis. 116, 297

63. Filkins,J.P. und N.R.DiLuzio 1969
Influence of opsonins and heparin on intravascular carbon clearance after endotoxin.
RES, J. reticuloendothelial Soc. 6, 287

64. Fischer,A. 1923
Praktische Erfahrungen mit Aolan in der Veterinärmedizin
In.-Dissert., Leipzig

65. Fischer,H. und K.Löwe 1957
Basische Polypeptide als "endogene Antibiotika".
In: Proceedings of the Sixth Congres of the European Society of Hämatology,Copenhagen,S.927
Basel-S.Karger

66. Fishberg,M. 1913
Autoserotherapy in serofibrinous pleurisy.
J. Am. med. Ass. 60, 962

67. Fleming,K. 1962
Strahlenschutzwirkung von Äthylpalmitat.
Naturwissenschaften 49, 87

68. Fleming,K. 1963
Radiation protective effect and pharmacologically changed activity of the reticuloendothelial system.
Nature, Lond. 200, 1117

69. Fleming,K. 1965
Steigerung der Phagozytoseaktivität durch Maytenus-laevis-Blätter und Scholler-Tornesch-Lignin ("Porlisan").
Naturwissenschaften 52, 346

70. Fleming,K. 1967
Pharmacological stimulation and depression of the phagocytic function of the RES.
In: The reticuloendothelial system and atherosclerosis.(N.R.DiLuzio and R.Paoletti,eds).
Adv. exp. Med. Biol. 1, 188

71. Fodor,T. und N.Kertay 1961
Die Wirkung von Dextran auf die experimentelle Meerschweinchen-Tuberkulose.
Zentbl. Bakt. ParasiKde I. Abt. Orig. 181, 249

72. Fraenkel,E. und H.Much 1911
Über experimentelle Cholezystitis.
Z. Hyg. Infektkrankh. 69, 342

73. Fredman,H.H. und B.M.Sultzer 1961
Modification of lethality in mice by zymosan.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 106, 495

74. Fröhlich,H. 1925
Über Aolan und seine Verwendung in der Veterinärmedizin
In.-Dissert., Gießen

75. Fürst,T. 1920
Über Steigerung der Antikörperproduktion durch unspezifische Reizwirkung intravenöser Methylenblauinjektionen.
Arch. Hyg. Bakt. 89, 161

76. Fukui,G.M. und M.Cardinale 1967
Effect of dextrans on bacterial infection in mice.
In: The reticuloendothelial system and atherosclerosis. (N.R.DiLuzio and R.Paoletti,eds.).
Adv. exp. Med. Biol. 1, 300

77. Gabrielli,E.R.,T.Pyzikiewicz und P.Ulodozeniez 1967
Comments on the India ink clearance as a reticuloendothelial test.
RES, J. reticuloendothelial Soc. 4, 223

78. Gay,F.P. und L.F.Morrison 1923
Clasmatocytes and resistance to streptococcus infection.
J. infect. Dis. 33, 338

79. Gladstone,G.P. und S.Walton 1971
The effect of iron and haematin on the killing of staphylococci by rabbit polymorphes.
Br. J. exp. Path. 52, 452

80. Glenn,E.M.,W.L.Miller und C.A.Schlagel 1963
Metabolic effects of adrenocortical steroids in vivo and in vitro: Relationship to anti-inflammatory effects.
Rec. Progr. Horm. Res. 19, 107

81. Göing,H. und P.Kaiser 1966
Aufbau und Wirkungsweise bakterieller Endotoxine.
Ergebn. Mikrobiol. 39, 243

82. Gözsy,B. und L.Kátó 1955 a
Studies on the effect of phagocytic stimulation on microbial diseases.
I. Action of some derivatives of bicyclo- (0.3.5.) -decaptaene skeleton on endothelial cells of skin vessels.
Can. J. Microbiol. 1, 455

83. Gözsy,B. und L.Kátó 1955 b
Studies on the effect of phagocytic stimulation on microbial diseases.
II. The influence of antihistamines and 1,4 dimethyl-7-isopropylazulene on experimental tuberculosis. Preliminary experiments.
Can. J. Microbiol. 1,461

84. Goldscheider 1894
Zur Gewebssafttherapie.
Dt. med. Wschr. 20, 137

85. Gonrot,P.O. und C.O.Kindmark 1969
C-reactive protein: A phagocytosis promoting factor.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 24, 215

86. Graak,B. und K.Flemming 1966
Untersuchungen zur Steigerung der Phagozytoseaktivität des RES durch Stoffe pflanzlicher Herkunft.
Arch. exp. Path. Pharmak. 253, 37

87. Graham,R.C., MJ.Karnovsky, A.W.Shaper, E.A.Glass und M.L.Karnovsky 1967
Metabolic and morphological observations on the effect of surface agents on leucocytes.
J. Cell. Biol. 32, 629

88. Grammatchikoff,A. 1893
Recherches sur l'influence des extraits de Thymus et des Testicules sur l'infection charbonneuse.
Annu. Inst. Pasteur 7,812

89. Gröer,v.F. 1921
Zur Frage der ergotropen Therapie und der ergotropen Wirkungen.
Ther. Halbmh. 35, 732 u. 779

90. Hahn,M. und H.Langer 1917
Über das Verhalten der Immunkörper bei täglich wiederholter Blutentziehung.
Z. ImmunForsch. exp. Ther. 26, 199

91. Halpern,B.N.,B.Benacerraf und G.Biozzi 1953
Quantitative study of the granulopectic activity of the reticuloendothelial system.
I. The effect of the ingredients present in India ink and of substances affecting blood clotting in vivo on the fate of carbon particles administered intraveneously in rats, mice and rabbits.
Br. J. exp. Path. 34, 426

92. Halpern,B.N.,G.Biozzi, C.Stiffel und D.Mouton 1959
Effect de la stimulation du système réticuloendothélial par l'inoculation du bacille de Calmette-Guérin sur le developpement de l'épithelioma atypique T_8 de Guérin chez le rat.
C.r. Séanc. Soc. Biol. 153, 919

93. Hartmann,F.W. 1918
New methods of blood transfusion and serum therapy.
J. Am. med. Ass. 71, 1658

94. Haugen,J.,H.H.Bassø und P.R.Flood 1969
Phagocytosis in rabbits treated with oxyphenbutazone and cortisone, studied by gold clearance test and electronmicroscopy.
RES, J. reticuloendothelial. Soc. 6, 184

95. Hedgecock,L.W. 1965
Resistance-enhancing activity of culture filtrates of Mycobacterium tuberculosis.
J. Bact. 88, 1349

96. Heilner,E. 1918
Die Behandlung der Gicht und anderer Gelenksentzündungen mit Knorpelextrakt.
Münch. med. Wschr. 65, 2, 983

97. Heller,J.H. 1953
Stimulation of reticuloendothelial system with cholin.
Science, N.Y. 118, 353

98. Heller,J.H. 1955
Effect of cortisone, choline and radiation upon the reticuloendothelial system.
Fed. Proc. 14, 224

99. Heller,J.H. und E.G.Bliznekov 1967
The quantitative response of the host defense system after stimulation.
In: The reticuloendothelial system and atherosclerosis (N.R.DiLuzio and R.Paoletti, eds.).
Adv. exp. Med. Biol. 1, 243

100.Heller,J.H.,R.M.Meier, R.Zucker und G.W.Mast 1957
The effect of natural and synthetic estrogens on reticuloendothelial system function.
Endocrinology 61, 235

101.Heller,J.H.,V.Z.Pasternak, J.P.Ransom und M.S.Heller 1963
A new RES stimulating agent (Restim) from shark livers.
Nature, Lond. 199, 904

102.Hendrikson,G.V.,H.Pietschmann, M.Rotter und G.Wiedermann 1970
Beeinflussung der Leukouytenphagozytose durch Aristolochiasäure.
Z. ImmunForsch. 140, 429

103.Hestrin,S.,M.Shilo und D.S.Feingold 1954
Infection-promoting activity of levan and dextran as a function of degree of polymerisation.
Br. J. exp. Path. 35, 107

104.Hinton,N.A.,J.Konowalchuk und G.B.Reed 1955
Antibacterial action of a reaction product of cystein and iron.
III. in vivo action on pneumococcus infection in mice.
Can. J. Microbiol. 1, 211

105.Hirsch,J.G. 1956 a
Biochemical studies on the bactericidal power of phagocytic cells.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 66, 382

106. Hirsch,J.G. 1956 b
Phagocytin: A bactericidal substance from polymorphnuclear leucocytes.
J. exp. Med. 103, 589

107. Hirsch,J.G. 1962
Cinemicrophotographic observations on granule lysis in polymorphnuclear leucocytes during phagocytosis.
J. exp. Med. 116, 827

108. Hirsch,J.G. und R.Dubos 1952
The effect of spermine in tubercle bacilli.
J. exp. Med. 95, 191

109. Hoff,F. 1930
Unspezifische Therapie und natürliche Abwehrkräfte.
Berlin, Verl. Springer

110. Hoff,F. 1957
Fieber, unspezifische Abwehrvorgänge, unspezifische Therapie.
Stuttgart, Verl.Thieme

111. Hoffman,J.A. 1924
Die bisherigen und zwei neue Verwendungsarten des Terpentinöls in der Tierheilkunde.
Berl. tierärztl. Wschr. 40, 343

112. Hofmann,P. 1930
Über die bakterizide Wirkung von Silargel und Adsorgan.
Berl. tierärztl. Wschr. 46, 2

113. Hoppe,H.S. 1958
Drogenkunde
Hamburg, Verl. Cram, de Gruyter u. Co.

114. Horváth,A. 1924
Proteinkörpertherapie bei Geflügeldiphterie.
Dt. tierärztl. Wschr. 32, 572

115. Howard,J.G.,D.Rowley und A.C.Wardlaw 1957
Stimulation of non-specific immunity by the "lipid A" component of bacterial LPS.
Nature, Lond. 179, 314

116. Howard,J.G.,D.Rowley und A.C.Wardlaw 1958
Investigations on the mechanism of stimulation of non-specific immunity by bacterial LPS.
Immunology 1, 181

117. Huber,F. 1916
Autoserotherapy.
N.Y. med. J. 104, 20

118. Hüchering,A. 1967
Untersuchungen an Mäusen über die Eleminierung von Bakterien aus der Blutbahn. Ein Beitrag zu der Frage der unspezifischen Resistenz.
In.-Dissert., München

119. Humphrey,J.H. und R.G.White 1971
Lehrbuch der Immunologie
Stuttgart, Ver. Thieme

120. Hurni,H. 1957
Infektionsresistenz bei Mäusen nach Vorbehandlung mit Lipopolysacchariden.
In: Proc. Congr. European Soc. Haematol., 6 th Congr., Copenhagen, S. 933
Basel, Verl. S. Karger

121. Iida,R. und M.Tajima 1971
Stimulation of non-specific resistance by heterologous endotoxins and experimental immunity to Bordetella pertussis in mice.
Immunology 21, 313

122. Issaeff 1894
Über die künstliche Immunität gegen Cholera.
Z. Hyg. InfektKrankh. 16, 287

123. Jacob,P. 1896
Über den Einfluß arteficiell erzeugter Leucocytoseveränderungen auf künstlich hervorgerufene Infektionskrankheiten.
Z. klin. Med. 30, 447

124. Jansco,M. 1947
Histamine as a physiological activator of the reticuloendothelial system.
Nature, Lond. 160, 227

125. Jenkin,C.R. und D.Rowley 1961
The role of opsonins in the clearance of living and inert particles by cells of the reticuloendothelial system.
J. exp. Med. 114, 363

126. Jeunett,F.S. und R.A.Good 1969
Reticuloendothelial function in the isolated perfused liver.
II. Phagocytosis of heat aggregated bovine serum albumin. Demonstration of two components in the blockade of the reticuloendothelial system.
RES, J. reticuloendothelial Soc. 6, 94

127. Kabat,E.A. 1971
Einführung in die Immunchemie und Immunologie.
Berlin, Verl. Springer

128. Karl,J. 1970
Phytotherapie.
München, Verl. Marczell

129. Karnovsky,M.L. 1962
Metabolic basis of phagocytic activity.
Physiol. Rev. 42, 143

130. Kass,E.H. 1960
Hormones and host resistance to infections.
Bact. Rev. 24, 177

131. Kass,E.H. und M.Finland 1957
Adrenocortical hormones and managment of infections.
Ann. Rev. Med. 8, 1

132. Kass,E.H. und M.Finland 1958
Corticosteroids and infection.
Adv. intern. Med. 9, 45

133. Keller,H.U. und E.Sorkin 1968
Chemotaxis of leucocytes.
Experienta (Basel) 24, 641

134. Kelly,L.S.,B.A.Brown und E.L.Dobson 1962
Cell division and phagocytic activity in liver reticuloendothelial cells.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 110, 555

135. Kelly,L.S. und E.L.Dobson 1971
Evidence concerning the origin of liver macrophages.
Br. J. exp. Path. 52, 88

136. Kent,R. 1966
Uptake of carbon particles by the RES of the fowl, frog, and chick embryo.
RES, J. reticuloendothelial Soc. 3, 271

137. Kernig,W. 1898
Über die subcutane Injection des Liquor arsenicalis Fowleri.
Z. klin. Med. 28, 271

138. Kiser,J.S.,H.Lindh und G.C.de Mello 1956
The effect of various substances on resistance to experimental infections.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 66, 312

139. Klingmüller,V. 1918
Über die Wirkung von Terpentineinspritzungen auf Eiterungen und Entzündungen.
Münch. med. Wschr. 65, 2, 896

140. Königer 1929
Krankenbehandlung durch Umstimmung.
Stuttgart, Ver. Thieme

141. Kowalenko,J.R. und M.A.Sidorow 1970
Der Einfluß der Umweltfaktoren auf die Resistenz des Organismus und die Immungenese.
Arch. exp. VetMed. 24, 113

142. Kroeber,L. 1934
Das neuzeitliche Kräuterbuch.
Stuttgart, Ver. Hippokrates

143. Kross,J. 1922
An experimental study on the effects of protein injections upon infections.
J. med. Res. 43, 29

144. Krull,E. 1911
Ameisensäure und chronische Krankheiten.
München, Verl. O. Gmellin

145. Kühnau,W. 1895
Experimentelle und klinische Untersuchungen der Harnsäureausscheidung zu der Leucocytose.
Z. klin. Med. 28, 534

146. Lachmann,P.J. 1966
Conglutinin and immunconglutinins.
Adv. Immunol. 6, 479

147. Lambert,H.P.,H.Smith und J.Richley 1953
The action of mucin in promoting infections.
The effect of a previous injection of mucin and of α-tocopherol in peanut oil.
J. infect. Dis. 58, 93

148. Lampson,G.P.,A.A.Tytell, A.K.Field, M.M.Nemes und M.R.Hillemann 1969
Induction of polyamines on induction of interferon and resistance to viruses by synthetic polynucleotides.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 132, 212 und 517

149. Landy,M. 1956
Increase in resistance following administration of bacterial lipopolysaccharides.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 66, 292

150. Langer,J. 1915
Versuche zur Anwendung von Bienenstich und Bienengift als Heimittel bei chronisch-rheumatischen Erkrankungen des Kindesalters.
Jb. Kinderheilk. phys. Erz. 81, 234

151. Laqueur,A. 1905
Über den Einfluß der Bier'schen Stauung auf die bactericide Kraft des Blutes.
Z. exp. Path. Ther. 1, 670

152. Lee,A. und G.N.Cooper 1964
Effect of simple lipids on the phagocytic properties of peritoneal macrophages.
III. Microelectrophoretic and biochemical studies on triolein treated cells.
Austr. J. exp. Biol. Med. Sci. 42, 725

153. Leirer,R.,H.Meier und G.Steinbach 1969
Einfluß der Magnesiumkonzentration des Blutserums auf die Phagozytoseaktivität der Blutphagozyten.
Arch. exp. VetMed. 23, 1021

154. Lemperle,G. 1967
The dissimilar effects of two RES stimulants on shock.
In: The reticuloendothelial system and atherosclerosis. (N.R.DiLuzio and R.Paoletti,eds.).
Adv. exp. Med. Biol. 1, 256

155. Lingen,G.,C.Ernster und O.Lindberg 1959
The promoting effect of lycopene on the non-specific resistance to animals.
Expl. Cell. Res. 16, 384

156. Ludany,J.V. und I.Bertha 1967
Bradykinin and the bacterium-phagocytosis of leucocytes.
Naturwissenschaften 54, 51

157. Ludany,G. und Vajda 1950
Die Wirkung von Histaminen und Antihistaminen auf die Phygozytose der Leukozyten.
Archs. int. Pharmacodyn. Ther. 85, 484

158. Ludany,G. und J.Vajda 1955
Die Wirkung der Nukleinsäuren auf die Bakterienphagozytose der Leukozyten.
Experientia 11, 177

159. Lübke,A. 1963
Die Steigerung der Abwehrpotenz von Mäusen gegenüber der Infektion mit dem Maul- und Klauenseuche-Virus durch Vorbehandlung mit homologem Extrakt aus Säuglingsmäusen.
Zentbl. Bakt. ParasitKde. I. Abt. Orig. 189, 241

160. Lübke,A. 1964
Die experimentelle Steigerung der unspezifischen Resistenz gegenüber der Infektion mit dem MKS-Virus bei der Maus.
Zentbl. Bakt. ParasiKde.I.Abt.Orig. 194, 306

161. Lübke,A. 1971
Resistenzänderung von Mäusen gegenüber einer Virusinfektion durch Vorbehandlung mit Cyclophosphamid.
Z. ges. exp. Med. 154, 126

162. Lüdke,H. 1920
Über Albumosentherapie.
Ber. klin. Wschr. 57, 344

163. Luithlen,F. 1919
Aderlaß, ein Teil der Kolloidtherapie.
Wien. med. Wschr. 69, 1024

164. Luithlen,F. 1921
Über Kolloidtherapie.
Wien. med. Wschr. 71, 1589

165. Lurie,M.B.,B.Zappasodi, R.G.Blaker und R.R.Levy 1959
On the role of thyroid in native resistance to tuberculosis.
I. The effect of thyrodism.
Ann. Rev. Tub. Pulm. Dis. 79, 152

166. Machado,E.,B.B.Lozzio und M.Royer 1968
Cellular modification of the reticulo-endothelial system submitted to different stimulants.
RES, J. reticuloendothelial Soc. 5, 297

167. Mackaness,G.B. 1964
The immunological basis of acquired cellular resistance.
J. exp. Med. 120, 105

168. MacLeod,C.M. 1960
The 1959 Fort Detrick Symposion on non-specific resistance to infection.
Bact. Rev. 24, 1

169. Madaus,G. 1938
Lehrbuch der biologischen Heilmittel.
Leipzig, Verl. Thieme

170. Magerl,J.F. 1942
Die Bedeutung und Wirkung des Heparin und anderer blutgerinnungshemmender Stoffe für die Auslösung immunbiologischer Abwehrreaktionen bei bakteriellen Erkrankungen. III. Heparin und Infektionsverlauf, Phagozytoseversuche mit Heparin.
Z. ImmunForsch. exp. Ther. 101, 168

171. Matolcsy,A.G. und M.Matolcsy 1951
The action of histamine and antihistamine substances of the endothelial cells of the small capillaries in the skin.
J. Pharmac. exp. Ther. 102, 237

172. Matthes 1927
Die experimentellen und biologischen Grundlagen der Proteinkörpertherapie.
Dt. med. Wschr. 53, 2, 1715

173. Mayr,A. 1963
Resistenz und Immunität.
Berl. Münch. tierärztl. Wschr. 76, 417

174. Mayr,A. und H.Buschmann 1967
Beziehungen zwischen Ernährung, Resistenz und Immunität bei Infektionskrankheiten.
Tierärztl. Umsch. 22, 443

175. Mayr,J. 1918
Über die Behandlung chronischer Gelenkentzündungen beim Haustier mit Heilners Knorpelpräparat und Beziehungen zwischen Gelenkerkrankungen von Mensch und Tier.
Münch. med. Wschr. 65, 2, 989

176. Medhurst,F.A. und A.A.Glynn 1970
In vivo bactericidal activity of mouse complement against E. coli.
Br. J. exp. Path. 51, 498

177. Melnick,H.O. und Friedmann 1970
The immune suppressive effect of RES "blockade" with ethyl stearate emulsion on cellular formation of antibody to sheep erythrocytes.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 133, 423

178. Menkin,V. 1950
Newer concepts of inflammation.
Springfield III, C.C.Thomas

179. Metchnikoff,E. 1884
Über eine Sproßpilzkrankheit bei Daphnien. Beitrag zur Lehre über den Kampf der Phagocyten gegen Krankheitserreger.
Virchows Arch. path. Anat. 96, 177

180. Metzger,G.V. und L.J.Lasarett 1967
Some effect of divalent cations on in vitro phagocytosis.
In: The reticuloendothelial system and atherosclerosis. (N.R.DiLuzio and R.Paoletti,eds.)
Adv. exp. Med. Biol. 1, 163

181. Miller,C.P. 1961
Transient increase in resistance of mice to experimental infection following a small dose of x-radiation.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 108, 183

182. Miller,C.P. und P.Castles 1936
Experimental meningococcal infection in the mouse.
J. infect. Dis. 58, 263

183. Miyake,H. 1904
Experimentelle Studien zur Steigerung der Widerstandsfähigkeit der Gewebe gegen Infektionen.
Mitt. Grenzgeb. Med. Chir. 13, 719

184. Möse,J.R. 1963
Versuche über die Wirksamkeit von Aristolochiasäure.
Planta med. 11, 72

185. Möse,J.R. 1966
Weitere Untersuchungen über die Wirkung der Aristolochia-Säure.
ArzneimittelForsch. 16, 118

186. Möse,J.R. und F.Lukas 1957
Zur Wirksamkeit einiger ätherischer Öle und deren Inhaltsstoffe auf Bakterien.
ArzneimittelForsch. 7, 687

187. Möse,J.R. und G.Lukas 1961
Versuche über die Wirkungsweise der Aristolochia clematitis L.(Osterluzei).
ArzneimittelForsch. 11, 33

188. Moxter 1899
Die Beziehungen der Leucocyten zu den bacterienauflösenden Stoffen tierischer Säfte.
Dt. med. Wschr. 25, 687

189. Much,H. 1920
Über die unabgestimmte Immunität.
Dt. med. Wschr. 46, 1, 483

190. Mudd,S.,M.McCutcheon und B.Cuché 1934
Phagocytosis.
Physiol. Rev. 14, 210

191. Müller-Eberhard,H.J. 1968
Chemistry and reaction mechanisms of complement.
Adv. Immunol. 8, 2

192. Myrvik,Q.N. und R.S.Weiser 1955
Studies on antibacterial factors in mammalian tissues and fluids.
I.A serum bactericidin for Bac. subtilis.
J. Immun. 74, 9

193. Nakahara,W. 1925
The function of macrophages in the local resistance to bacterial infections.
J. exp. Med. 42, 201

194. Naspitz,C.K. und M.Richter 1968
The action of PHA in vivo and in vitro, a review.
Progr. Allergy 12, 1
Basel, Verl. S.Karger

195. Nelson,R.A.,jr. 1965
The role of complement in immune phenomena.
In: The inflammatory process. (B.W.Zweifach, L.Grant and R.T.McCluskey, eds.) S. 819
N.Y.-Lond., Academic Press

196. Nemes,M.M.,A.A.Tytell, G.P.Lampson, A.K.Field und M.R.Hillemann 1970
Inducers of interferon and host resistance. VI. Antiviral efficiacy of Poly I:C in animal models.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 133, 776

197. Newberne,P.M.,C.E.Hunt und V.R.Young 1968
The role of diet and the reticuloendothelial system in response of rats to Salmonella typhimurium infection.
Br. J. exp. Path. 49, 448

198. Nicol,T. und D.L.J.Bilbey 1960
The effect of various steroids on the phagocytic activity of the reticuloendothelial system.
In: Reticuloendothelial structure and function (J.H.Heller, ed.). S. 301
N.Y., The Ronald Press Co.

199. Nicol,T.,D.L.J.Bilbey, L.M.Charles, J.L.Cordingby und B.Vernon-Roberts 1964
Östrogen: the natural stimulant of body defense.
Endocrinology 30, 277

200. Nicol,T.,D.L.J.Bilbey und C.G.Druce 1961
Phagocytic activity of the reticuloendothelial system. Effect of tri-p-anisyl-chloroethylene, dienoestrol and stilboestrol-diphosphate.
Nature, Lond. 190, 418

201. Nicol,T.,D.L.J.Bilbey und C.C.Ware 1958
Effect of various stilben compounds on the phagocytic activity of the reticuloendothelial system.
Nature, Lond. 181, 1538

202. Nicol,T.,D.C.Quantock und B.Vernon-Roberts 1967
The effects of steroid hormones on local and general reticuloendothelial activity: Relation of steroid structure to function.
In: The reticuloendothelial system and atherosclerosis.(N.R.DiLuzio and R.Paoletti,eds.).
Adv. exp. Med. Biol. 1, 221

203. Nicol,T.,B.Vernon-Roberts und D.C.Quantock 1965
The influence of various hormones on the reticuloendothelial system: Endocrine control of body defense.
J. Endocr. 33, 365

204. Nungester,W.J. und A.M.Ames 1952
Effect of selected chemical substances on phagocytosis in vitro.
J. infect. Dis. 90, 51

205. Nungester,W.W.,A.A.Wolf und L.F.Jourdonais 1932
Effect of gastric mucin on virulence of bacteria in i.p. injections in the mouse.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 30, 120

206. Ørskov,J. 1940
Infektionsmechanische Untersuchungen über unspezifische, lokale, gesteigerte bzw. herabgesetzte Resistenz (Proimmunität bzw. Mucin).
Z. ImmunForsch. exp. Ther. 98, 359

207. Olitzki,L. 1948
Mucin as a resistance-lowering substance.
Bact. Rev. 12, 149

208. Olitzki,L. und J.K.Koch 1945
The role of phagogenicity-enhancing substances in mice infected with Shigella dysenteriae (Shiga) and other Enterobacteriaceae.
J. Immun. 50, 229

209. Opie,E.L. 1929
Inflammation and Immunity.
J. Immun. 17, 329

210. Oren,R.,A.E.Farnham, K.Saito, E.Milofsky und M.L.Karnovsky 1963
Metabolic patterns in three types of phagocytizing cells.
J. Cell. Biol. 17, 487

211. Osawa,E. und L.H.Muschel 1960
The bactericidal action and the properdin system.
J. Immun. 84, 203

212. Ouweleen,J. 1917
Über den Einfluß von Serum auf die Phagozytose von Kohle und Amylum.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 168, 372

213. Parfentjev,J.A. 1953
A fraction of commercial yeast which protects against bacterial infections.
Yale J. Biol. Med. 26, 75

214. Pensky,J.,C.F.Hinz, E.W.Todd, R.J.Wedgewood, J.T.Boyer und I.H.Lepow 1968
Properties of highly purified human properdin.
J. Immun. 100, 142

215. Petersen,W.F. 1918
Factors in resistance to tuberculosis.
Archs. intern. Med. 21, 14

216. Petersen,W.F. 1923
Proteintherapie und unspezifische Leistungssteigerung.
Berlin, Verl. Springer

217. Petersen,W.F. 1928
Non specific protein therapy.
In: Newer Knowledge of Bacteriology and Immunity, S. 1086
Chicago III, Univ. Chicago Press

218. Petterson,A. 1904
Untersuchungen über natürliche und künstliche Milzbrandimmunität.
Zentbl. Bakt. I.Abt.Orig. 36, 71

219. Petterson,A. 1917
Über den Verlauf der durch Serum und durch Leucocytenextrakte hervorgerufene Bakteriolyse.
Z. ImmunForsch. exp. Ther. 26, 305

220. Pfannenstiel,W. 1952
Über die Beeinflussung der keimfeindlichen Kraft des Blutes durch ein peroral verabreichbares Reizkörperpräparat.
Med. Klin. 47, 1144

221. Pfeiffer,R. 1894
Studien zur Choleraäthiologie.
Z. Hyg. InfektKrankh. 16, 268

222. Pfeiler,O. 1922
Über Theorie und Praxis der Proteinkörpertherapie.
Zentbl. Bakt. Parasitkde. I.Abt.Orig. 89, 97

223. Philipson,J. 1937
Experimental studies on enhanced resistance to infection following some non-specific measures.
Acta path. microbiol. scand.,suppl. 32, 1

224. Pillemer,L. 1956
The nature of the properdin system and its interaction with polysaccharide complexes.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 66, 233

225. Preuß,A. und C.Florschütz 1925
"Omnadin" gegen Hundestaupe.
Tierärztl. Rdsch. 31, 825

226. Ransom,J.P.,V.Z.Pasternak und J.H.Heller 1962
Effect of a reticuloendothelial stimulation agent (Restim) on resistance of mice.
J. Bact. 84, 466

227. Reichenwallner,J. 1926
Yatren und Yatren-Casein und ihr Wert für die Behandlung der Rinderaktinomykose.
Dt. tierärztl. Wschr. 34, 558

228. Reploh, H. 1936
Die Wirkung des Omnadins im Tierversuch.
Medsche, Welt, Berl.10,1042

229. Ribi,E.,W.T.Haskins, M.Landy und K.C.Milner 1961
Symposion on bacterial endotoxins.
I. Relationship of chemical compositions to biological activity.
Bact. Rev. 25, 427

230. Riggi,S.J. und N.R.DiLuzio 1961
Identification of a Re-stimulating agent in zymosan.
Am. J. Physiol. 200, 1-3, 297

231. Rivers,T.M. und W.S.Tilett 1925
Local passive immunity in the skin of rabbits to infection with (1) a filtrable virus and (2) hemolytic streptococci.
J. exp. Med. 41, 185

232. Roos,B. 1970
Makrophagen: Herkunft, Entwicklung und Funktion.
In: Handbuch der allgemeinen Pathologie 7, III, Immunreaktionen (Herausgeb. Studer, Cottier)
Berlin, Verl. Springer

233. Rother,K. und U.Rother 1965
Studies on complement defective rabbits.
IV. Blood clearance of intravenously injected S. typhi by the reticuloendothelial system.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 119, 1055

234. Rowley,D. 1956
Rapidly induced changes in the level of non-specific immunity in laboratory animals.
Br. J. exp. Path. 37, 223

235. Rowley,D. 1962
Phagocytosis
Adv. Immunol. 2, 241

236. Rowley,D. und K.J.Turner 1964
Increase in maroglobulin antibodies of mouse and pig following injection of bacterial lipo-polysaccharides.
Immunology 7, 394

237. Ruthenberg,W. 1922
Versuche mit Yatren bei kleinen Haustieren.
In.-Dissert., Berlin

238. Sachweh,E. 1926
Über Yatren.
Dt. tierärztl. Wschr. 34, 60

239. Sattler,J. 1910
Über experimentell erzeugte, allgemeine Resistenzerhöhung der roten Blutkörperchen.
Folia haemat. Frankf. 9, 216

240. Saxl,P. 1916
Über die Behandlung von Typhus mit Milchinjektionen.
Wien. klin. Wschr., S. 1043

241. Saxl,P. 1926
Fortschritte und Probleme in der Therapie innerer Krankheiten.
Wien, Verl. Springer

242. Sbarra,H.J. und M.L.Karnovsdy 1960
The biochemical basis of phagocytosis.
II. Incorporation of C^{14} labeled building blocks into lipid, protein and glycogen of leucocytes during phagocytosis.
J. biol. Chem.235, 2224

243. Schittenhelm,A. 1922
Über Theorie und Praxis der Proteinkörpertherapie.
Zentbl. Bakt. ParasitKde. I. Abt. Orig. 89, 90

244. Schmidt,R. 1916
Über Proteinkörpertherapie und über parenterale Zufuhr von Milch.
Med. Klin. 12, 171

245. Schneider,R. 1909
Die bacterizide und hämolytische Wirkung der tierischen Gewebsflüssigkeiten und ihre Beziehung zu den Leucocyten.
Arch. Hyg. Bakt. 70, 40

246. Shilo,M. 1959
Non-specific resistance to infection.
Ann. Rev. Microbiol. 13, 225

247. Shilo,M.,D.S.Feingold und S.Hestrin 1953
Promoting of infection by intravenously administered polysaccharides.
Nature, Lond. 172, 765

248. Sicard,J.,A.J.Paraf und Robert-Wallich 1927
Contribution a l'étude du reforcement de l'imminité par l'injection de substances amylacées.
C. r. Séanc. Soc. Biol. 97, 217

249. Singhal,S.K.,C.K.Naspitz und M.Richter 1967
The action of PHA in rabbits.
I. The enhancement of the primary immune response to human serum albimine, bovine γ-globuline and sheep erythrocytes.
Int. Arch. Allergy 31, 390

250. Skarnes,R.C. und D.W.Watson 1957
Antimicrobial factors of normal tissues and fluids.
Bact. Rev. 21, 273

251. Slawik,E. 1921
Proteinkörpertherapie bei Säuglingen.
Jb. Kinderheilk. phys. Erz. 44, 192

252. Sljivic,V.S. 1970 a
Radiatian and the phagocytic function of the reticuloendothelial system.
I. Enhancement of RES-function in x-irradiated mice.
Br. J. exp. Path. 51, 130

253. Sljivic,V.S. 1970 b
Radiatian and the phagocytic function of the reticuloendothelial system.
II. Mechanism of RES-stimulation after irradiation.
Br. J. exp. Path. 51, 140

254. Smith,L.D. 1916
The value of anaphylaxis in the treatment of gonorrheal complications.
J. Am. med. Ass. 66, 1758

255. Smith,J.N. und R.J.Dubos 1956
The effect of dinitrophenol and thyroxin on the susceptibility of mice to staphylococcal infections.
J. exp. Med. 103, 119

256. Snell,J.F. 1960
Relationship of chromium phosphate clearance rates to resistance.
I. The effect of some corticosteroids on blood clearance rates of mice.

In: Reticuloendothelial structure and function. (J.H.Heller ed.) S. 321 N.Y., The Ronald Press Co.

257. Sobernheim 1895
Untersuchungen über die spezifische Bedeutung der Choleraimmunität.
Z. Hyg. InfektKrankh. 20, 438

258. Stamey,T.A.,W.R.Fair, M.M.Timothy und H.K.Chung 1968
Antibacterial nature of prostatic fluid.
Nature, Lond. 218, 444

259. Steffen,C. 1968
Allgemeine und experimentelle Immunologie und Immunpathologie.
Stuttgart, Verl. Thieme

260. Stejskal,K. 1922
Grundlagen der Osmotherapie
Wien, Verl. J. Safar

261. Stejskal,K. 1924
Neue therapeutische Wege, Osmotherapie, Proteinkörpertherapie, Kolloidtherapie.
Wien-Leipzig, Verl. J. Safar

262. Strubell,A. 1905
Der Aderlaß.
Berlin, Verl. Hirschwald

263. Stuart,A.E. 1962
Experimental necrosis of spleen.
J. Path. Bakt. 84, 193

264. Stuart,A.E. 1963
Structural and functional effects of lipids on the reticuloendothelial system.
In: Role du systéme réticuloendothélial dans l'imminité antibacterienne et antitumorales.
Coll. int. C.N.R.S. fif-sur-Yvette 1962, ed. du C.N.R.S. Paris

265. Stuart,A.E.,G.Biozzi, C.Stiffel, B.N.Halpern und D.Mouton 1960
The stimulation and depression of reticuloendothelial phagocytic function by simple lipids.
Br. J. exp. Path. 41, 599

266. Stuart,A.E. und G.N.Cooper 1962
Susceptibility of mice to bacterial endotoxin after modification of RE-function by simple lipids.
J. Path. Bakt. 83, 245

267. Stuart,A.E. und A.E.Davidson 1963
The effect of intravenous cholesterol oleat on the function of the reticuloendothelial system.
Br. J. exp. Path. 44, 24

268. Suter,E. und H.Ramseier 1964
Cellular reactions in infections.
Adv. Immunol. 4, 117

269. Terc,F. 1888
Über eine merkwürdige Beziehung des Bienenstichs zum Rheumatismus.
Wien. med. Presse 29, 1262

270. Thomas,L. 1954
Cortisone and infection.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 56, 799

271. Uhlenbruck,G. 1971
Immunbiologie.
Verl. Goldmann, München

272. Vajda,G.,P.Baumann und L.Goreczky 1959
Wirkung der vegetativen Nerventätigkeit auf die phagozytosefördernde Fähigkeit des Serums.
Z. Immun. Forsch. 117, 213

273. Vaughan,V.C. 1894
Mitteilungen aus dem VIII. internationalen Kongress für Hygiene und Demographie in Budapest.
Zentbl. Bakt. ParasiKde. 16, 822

274. Velden,R.von den 1919
Beiträge zur parenteralen Proteinkörpertherapie.
Berl. klin. Wschr. 56, 481

275. Wagner-Jauregg 1909
Behandlung der progressiven Paralyse und Tabes.
Wien. klin. Wschr., S. 171

276. Walbum,L.E. 1928
Metallsalztherapie.
Z. ImmunForsch. 1, 21

277. Waldmann 1924
Proteinkörpertherapie.
Dt. tierärztl. Wschr. 32, 638

278. Ward,P.A.,C.G.Cochrane und H.J.Müller-Eberhard 1966
Further studies on the chemotactic factor of complement and its formation in vivo.
Immunology 11, 141

279. Ware,C.C. und T.Nicol 1960
Duration of stimulation of phagocytic activity of the reticuloendothelial system after cessation of treatment with diethylstilboestrol.
Nature, Lond. 186, 974

280. Webster,A.J.F.,A.M.Hicks und F.L.Hys 1969
Cold climate and cold temperature induced changes in the heat production and thermal insulation of sheep.
Can. J. Physiol. Pharmacol. 47, 553

281. Weichardt,W. 1920 a
Über unspezifische Leistungssteigerung.
Münch. med. Wschr. 67, 1, 91

282. Weichardt,W. 1920 b
Die Leistungssteigerung als Gründlage der Proteinkörpertherapie.
Berlin, Verl. Springer

283. Weichardt,W. 1921 a
Über unspezifische Leistungssteigerung.
Münch. med. Wschr. 68, 1, 39

284. Weichardt,W. 1921 b
Über die Aktivierung durch unspezifische Therapie.
Münch. med. Wschr. 68, 1, 365

285. Weichardt,W. 1922 a
Die Aktivierung der Körperzellen und der Infektionserreger.
Klin. Wschr. 1, 1725

286. Weichardt,W. 1922 b
Die Leistungssteigerung als Grundlage der Proteinkörpertherapie.
Ergebn. Hyg. Bakt. 5, 275

287. Weichardt,W. 1926
Unspezifische Immunität.
Jena, Verl. Fischer

288. Weiss,R.F. 1967
Moderne Pflanzenheilkunde.
Bad Wörrishofen, Verl. Sanitas.

289. Westphal,O. und P.Lüderitz 1954
Chemische Erforschung von Lipopolysacchariden gramnegativer Bakterien.
Angew. Chem. 66, 407

290. Wiedmeier,V.T.,S.A.Johnson, K.A.Siegesmund und J.J.Smith 1969
Systemic effect of RES blocking agents in the dog.
RES, J. reticuloendothelial Soc. 6, 202

291. Wittman,G. 1970
The use of diethylaminoethyldextran as adjuvant for imminization of guinea pigs with inactivated foot-and-mouth-disease virus.
Zentbl. Bakt. ParasitKde I.Abt.Orig. 213, 1

292. Wittmann,G.,K.Bauer und M.Mussgay 1970
Studies on the vaccination of pigs with inactivated foot-and-mouth virus.
Arch.ges.Virusforsch. 29, 139

293. Wolff,L.K. 1929
Über unspezifische Therapie.
Z. exp. Med. 67, 683

294. Wooles,W.R. und N.R.DiLuzio 1963
Reticuloendothelial function and the immuneresponse.
Science, N.Y. 142, 1078

295. Wright,A.E. 1919
Lessons of the war and on some new prospects in the field of therapeutic immunisation.
Lancet 1, 489

296. Wright,A.E. und S.R.Douglas 1904
An experimental investigation of the role of blood fluids in connection with phagocytosis.
Proc. Roy. Soc. B 72, 357

297. Zimmer 1921
Schwellenreiztherapie.
Münch. med. Wschr. 68, 1, 539

298. Zimmer 1924
Wandlungen von der unspezifischen parenteralen Proteinkörpertherapie zur regulativen Reiztherapie.
Münch. med. Wschr. 71, 1, 818

299. Zimmermann,W. 1957
Infektionsresistenz in endokrinologischer Sicht.
Zentbl. Bakt. ParasitKde I.Abt.Orig. 167, 140

300. Zimmermann,W. 1960
Grundlagen und Möglichkeiten der Infektabwehr.
Ärztl.Forsch. 14, 427

301. Zimmermann,W.,P.Brühl, E.Kaiser und G.W.Oertel 1962
Unspezifische Abwehrvorgänge in hormonchemischer Sicht.
Z. ImmunForsch. 123, 458

302. Zündel,A. 1885
Encyclopädie der gesamten Tierheilkunde I, S.72
Wien-Leipzig, Verl. M.Perthes

Herrn Professor Dr.A.Mayr bin ich für die Überlassung des Themas und die vorzüglichen Arbeitsmöglichkeiten an seinem Institut zu besonderem Dank verpflichtet.

Herrn Privatdozent Dr.H.Buschmann möchte ich für die vielen wissenschaftlichen Anregungen und mir jederzeit gewährte Aussprache herzlich danken.

LEBENSLAUF

Am 8.8.1944 wurde ich, Meenhard Herlyn, als vierter Sohn des Landwirts Meenhard Herlyn und seiner Ehefrau Gretchen, geb. Ockinga, in Upleward, Kreis Norden geboren.
Nach vier Jahren Volksschule in Campen von 1951 - 1954 besuchte ich den altsprachlichen Zweig des "Gymnasiums für Jungen" in Emden, an dem ich Anfang 1964 die Reifeprüfung bestand.
Das tierärztliche Studium begann ich im Sommersemester 1964 an der Tierärztlichen Hochschule Hannover.
Im Sommer 1965 unterbrach ich das Studium, um den elterlichen Hof wegen Erkrankung des Vaters zu leiten.
Ende September 1966 bestand ich das Physikum an der Tierärztlichen Hochschule Hannover. Dort beendete ich, mit Unterbrechung des WS 1967/68, in dem ich an der Tierärztlichen Hochschule Wien studierte, das Studium der Tiermedizin am 19.1.1970 mit dem Staatsexamen.
Anschließend war ich für 8 Monate in der tierärztlichen Praxis tätig. Im April 1970 heiratete ich in München.
Nach einem neunmonatigem Auslandsaufenthalt begann ich im Mai 1971 mit der Arbeit an vorliegender Dissertation, die ich im April 1972 abschloß.